AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER
FREIEN UNIVERSITAET BERLIN IM
STAEDT. KRANKENHAUS WESTEND
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. G. NEUHAUS

BEOBACHTUNGEN AN EINER TOXOPLASMOSE - AMBULANZ UNTER BESONDERER BERUECKSICHTIGUNG DER CHRONISCHEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWUERDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITAET BERLIN

VORGELEGT VON
ULRICH GRIMMER
AUS LEIPZIG

1971

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. G. Neuhaus

BEOBACHTUNGEN AN EINER TOXOPLASMOSE - AMBULANZ UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER CHRONISCHEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Grimmer
Leipzig

Referent: Professor Dr. med. Meta Alexander

Korreferent: Professor Dr. med. Dr. sc. h. c.
Dr. med. vet. h. c. Dr. med. h. c.
Hans Freiherr v. Kreß

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. 11. 1971

Disposition

1. Literatur
   1. 1. Geschichte der Toxoplasmose
   1. 2. Das Toxoplasma gondii
   1. 3. Diagnostische Nachweismöglichkeiten beim Menschen
      1. 3. 1. Intradermaltest
      1. 3. 2. Sabin-Feldman Test
      1. 3. 3. Komplementbindungsreaktion
      1. 3. 4. Erregernachweis
      1. 3. 5. Histologie
   1. 4. Klinische Unterteilung
      1. 4. 1. Connatale Toxoplasmose
      1. 4. 2. Symptomatik der erworbenen Toxoplasmose
      1. 4. 3. Latente Toxoplasmainfektion
      1. 4. 4. Chronische Toxoplasmose

2. Eigene Untersuchungen und Beobachtungen
   2. 1. Technik und Entstehung der Ambulanz
   2. 2. Auswertung
      2. 2. 1. Lymphadenopathia toxoplasmotica
      2. 2. 2. Toxoplasmosefälle mit ZNS-Beteiligung
      2. 2. 3. Abdominaltoxoplasmose
      2. 2. 4. Herz- und Lungentoxoplasmose
      2. 2. 5. Toxoplasmose mit Befall des Auges
      2. 2. 6. Toxoplasmose und Abort
      2. 2. 7. Toxoplasmose und Schwangerschaft
      2. 2. 8. Chronische Toxoplasmose mit Kasuistik

3. Diskussion und Schlußfolgerungen

4. Zusammenfassung

5. Literaturverzeichnis

Zur Geschichte der Toxoplasmose

Die Toxoplasmose stellt in der Medizin insofern ein Kuriosum dar, als bei ihr zuerst der Erreger und erst Jahrzehnte später die dazugehörige Krankheit aufgefunden werden konnte. 1908 schon fanden Nicolle und Manceaux in Algerien bei dem afrikanischen Nagetier Ctenodaktylus gondi eigenartig geformte Protozoen, die in ihrer Gestalt an einen Bogen oder eine Zitronenscheibe erinnerten. Sie nannten es deswegen Toxoplasma gondii (το τόξον griechisch: der Bogen). Ebenfalls 1908 fand Splendore in Brasilien beim Kaninchen den Einzeller. Erst 1939 gelang Wolf, Cowen, Paige und Sabin in ihrer aufsehenerregenden Arbeit der Nachweis der Pathogenität der Toxoplasmen für Menschen. Sie fanden den Erreger bei der Autopsie im Gehirn eines Kindes, das im 1. Lebensmonat an einer connatalen Encephalitis verstorben war. Auch beschrieben sie erstmals die Trias der angeborenen, intrauterin erworbenen Toxoplasmose, deren Kennzeichen: Chorioretinitis, Hydrocephalie und intracerebrale Verkalkungen mittlerweile schon beinahe als klassisch gelten dürfen. Am bedeutendsten war aber wohl die Tatsache, daß ihnen die Toxoplasmenübertragung auf viele Versuchstiere gelang, die daraufhin die gleichen Symptome zeigten.

1914 hatte allerdings schon Castellani im postmortalen Milzausstrich eines 14jährigen Jungen morphologisch den Toxoplasmen gleichende Protozoen nachgewiesen, die er Toxoplasma pyrogenes nannte, da der Patient an chininrefraktärem Fieber, Splenomegalie und Anämie gelitten hatte. Seine Entdeckung wurde bestätigt durch Chalmars und Kamar 1920. Ihren Untersuchungen fehlte aber die Beweiskraft durch einen stützenden Tierversuch, ebenso wie Janku, der 1923 die Parasiten in der Netzhaut von Patienten mit angeborenen Kolobomen des blinden Flecks fand.

1940 beschrieben dann Pinkerton und Weinman in Peru erstmals beim Erwachsenen die erworbene Toxoplasmose bei einem 22jährigen Mann, bei dem nach 12tägiger Erkrankung die Toxoplasmen

in beinahe allen Organen bei der Obduktion gefunden werden konnten. Obwohl bald weitere Fälle von acquirierter Toxoplasmose folgten, galt bis zur Entwicklung einer serologischen Nachweismethode die erworbene Infektion mit Toxoplasmen als äußerst selten. Dies erfuhr aber 1949 eine tiefgreifende Änderung, als Sabin und Feldman ihren Sero-Farbtest inaugurierten, mit dessen Hilfe der spezifische Antikörpernachweis im Blutserum vorgenommen werden kann. Dieser stellt zusammen mit der Komplementbindungsreaktion, die von Warren und Russ ebenfalls 1949 vereinfacht und verbessert wurde, das bis heute unübertroffene serologische Rüstzeug für die Erkennung von Toxoplasmainfektionen dar.

1950 wurde durch Siim und Gard und durch Magnusson und Ström erstmals die Lymphknotentoxoplasmose, die wohl die heute häufigste klinische Manifestation der Toxoplasmainfektion darstellt, beschrieben.

Mit Bekanntwerden der erstaunlich hohen Durchseuchung der Bevölkerung fast aller Länder, die mit zunehmendem Alter ansteigt bis auf 70 - 80 %, wurde der Toxoplasmoseinfektion verstärkte Beachtung geschenkt. Die Zahl der Publikationen über Toxoplasmose ging in die Tausende; heute finden sich in der Literatur ca. 8 - 10 000 Veröffentlichungen, die von zahlreichen namhaften Forschern des In- und Auslandes erarbeitet wurden. In diesem Zusammenhang seien nur die Namen Eyles, Frenkel, Bamatter, Kräubig, Langer, Kabelitz, Sabin, Mohr, Piekarski, Genz, Thalhammer, Werner und viele andere mehr, die sich um die Aufklärung dieser interessanten Infektionskrankheit verdient gemacht haben, genannt.

1962 fand die Toxoplasmose Aufnahme in die Liste der meldepflichtigen Erkrankungen des Bundesseuchengesetzes - wohl ein Zeichen der Bedeutung, die dieser Erkrankung mittlerweile beigemessen wurde.

Große Beachtung wurde 1952 der Beobachtung von Gard und Magnusson geschenkt, daß Toxoplasmen Ursache von Spontanaborten sein können (sie züchteten den Erreger aus Abortmaterial).

Ebenfalls 1952 beschrieb Jacobs c. C. die Tatsache, daß es eine lokal rezidivierende toxoplasmotische Chorioretinitis gibt.
Nachdem wohl alle Autoren lange Zeit der Meinung waren, daß nur eine Primoinfektion der Mutter während der Gravidität zu einer Infektion der Frucht mit ihren weitreichenden Folgen führen könne, ist seit den Arbeiten von Werner 1963, Langer 1963, Werner, Schmidtke und Thomascheck 1966 u. v. a. manches Ergebnis, das bisher als gesichert galt, in Frage gestellt worden. Von diesen wird die Auffassung vertreten, daß eine chronische Endometritis toxoplasmotica zu jedem Zeitpunkt der Gravidität und auch bei wiederholten Schwangerschaften zum Infektionsherd werden könne und damit zum Abort, zur Embryopathie und Fetopathie Anlaß geben könne.
Trotz des enormen Arbeitsaufwandes, der in den letzten 20 Jahren der Toxoplasmose gewidmet wurde, bleibt noch immer eine Vielzahl von Problemstellungen des damit zusammenhängenden Themenkreises unbeantwortet.

Das Toxoplasma gondii

Lange Zeit war ungeklärt, wohin man die Toxoplasmen innerhalb der Systematik der Protozoen genau einordnen sollte. Nach neueren Beobachtungen (Hutchison) soll es sich bei ihnen um eine Coccidienart handeln. Toxoplasmen sind gramnegativ. Bei der Giemsafärbung stellt sich ihr Cytoplasma blau, der rundliche Kern dunkelrot dar. Durch schizogonäre Längsteilung (ca. 6 Stunden pro Teilung - Holz, J.) vermehren sie sich. Die Vermehrung erfolgt nur intracellulär - und zwar im Gegensatz zu Plasmodien niemals in Erythrocyten (Ausnahme Vogelerythrocyten), sondern nur in Leukocyten. Nimmt der Antikörpergehalt des Blutes zu, siedeln sich die Toxoplasmen vorzugsweise in Retikuloendothelzellen, aber auch in anderen Gewebszellen an. Deren intracelluläre Proliferationsform, früher als Pseudocyste bezeichnet, kann durch Platzen der Zellmembran bis zu

mehreren Hundert der Trophocoiten freigeben. Gelangen diese in die freie Blutbahn, so kommt es in Abhängigkeit von der Antikörperbildung zur Parasitämie. Bildet sich dahingegen - vermutlich unter Einwirkung der Antikörper - eine feste Hüllmembran um die Wirtszelle und kapselt die Erreger ab, so spricht man von Cysten oder Terminalkolonien. Im abgekapselten Zustand sind die Erreger einer medikamentösen Therapie bislang nicht zugänglich, bleiben aber Jahrzehnte lebensfähig und virulent.

Gegen chemische Einflüsse sind Toxoplasmen außerordentlich resistent; Kälte bis -70° C wird monatelang vertragen, bei Erwärmung über 50° C sterben sie innerhalb von 15 Minuten (Jírovec, O.). Gegen Austrocknung sind sie empfindlich, nicht aber gegen die üblichen Desinfektionsmittel. Durch Verwendung von Merthiolat werden sie innerhalb von 30 Sekunden abgetötet. Speichel, Magen- und Darmsaft haben auf die Parasiten eine abtötende Wirkung, die sich nach ihrem Säuregehalt richtet (Absterben der Parasiten bei p_H 1,1 - 3,1 innerhalb 20 Minuten, bei p_H 3,6 - 6,7 innerhalb 1,5 - 3 Stunden - Holz, J., Schmidtke, L.).

Einige Autoren diskutierten die Möglichkeit, daß es innerhalb der Toxoplasmafamilie verschiedene Unterarten mit unterschiedlichen Eigenschaften geben könne; es darf heute jedoch als gesichert gelten, daß es nur eine einzige Art von Toxoplasma gibt (Ruchman und Johannsman, Sabin u. a.).

Die Infektion des Menschen erfolgt nicht nur durch direkten Tierkontakt, sondern auch durch Genuß roher Nahrungsmittel, die entweder durch Tierexkremente beschmutzt wurden (Salat etc.) oder die selbst den Erreger beherbergen, wie Schabefleisch, Milch und Eier.

Frühere Vermutungen, daß der Hund als Hauptinfektionsquelle für den Menschen in Betracht kommt, konnten nicht bestätigt werden; doch soll neueren Untersuchungen zufolge der Hauskatze eine zentrale Rolle in der Infektionskette zukommen (Hutchison).

Diagnostische Nachweismöglichkeiten beim Menschen

Der Intradermaltest IDT = Toxoplasminhauttest = Intracutantest

Er wurde 1948 von Frenkel, J. K. inauguriert und beschrieben. Seinem Wesen nach ein Allergen - Test, dient er in erster Linie der quantitativen Erfassung bei der Durchseuchungsbestimmung größerer Populationen, da er technisch leicht und schnell durchführbar und ablesbar ist. Zur Durchführung injiziert man in die Volarseite eines Unterarmes 0,1 ml einer 1promilligen Lösung eines zellfreien Antigens streng intracutan und zur Kontrolle gleichzeitig an anderer Stelle die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung. Bei der Ablesung nach 24 und 48 Stunden wird die Größe des im positiven Falle entstandenen Erythems und der Induration berücksichtigt. Bei negativem Ausfall bleiben beide Injektionsstellen unverändert.
Der IDT wird frühestens ca. 21 Tage post infectionem positiv und bleibt es zeitlebens. Die Stärke des positiven Ausfalls läßt allerdings keinen Rückschluß auf die Aktivität oder das Alter des Prozesses zu. Hoffnungen, die bezüglich der Schwangerenvorsorgeuntersuchung an die obligatorische Durchführung des IDT geknüpft wurden, haben sich leider aus noch zu besprechenden Gründen nicht erfüllen können.

Der Sabin-Feldman Test SFT = Serofarbtest, im amerikanischen Schrifttum auch Dye-Test genannt

Er gilt zur Zeit zu Recht als der beste serologische Nachweis für Toxoplasmen. Immer wieder auftauchende Zweifel hinsichtlich seiner Spezifität dürften mittlerweile als geklärt gelten.
Der Sabin-Feldman Test wurde 1948 zum ersten Mal von Sabin und Feldman beschrieben und stellt ein einzigartiges Phänomen in der Serologie dar. Die Autoren machten nämlich die Entdeckung, daß lebende Toxoplasmen ihre Anfärbbarkeit mit Methylenblau verlieren, wenn sie mit antikörperhaltigem Patientenserum in Gegenwart von Aktivatorserum zusammengebracht werden. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von

Braunsteiner, H., Pakesch, F., Thalhammer, O. und Bringmann, G., Holz, J. lösen sich im Protoplasma der Keime durch die Einwirkung der Antikörper nukleinsäurehaltige Strukturen auf und entziehen sich damit der Anfärbbarkeit.

Technische Durchführung: Mäuseaszites, der in großer konstanter Menge extracellulär Toxoplasmen des Stammes BK enthält, wird mit dem zu prüfenden Patientenserum, welches in den Verdünnungen 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:1000, 1:4000, 1:16000, 1:32000, 1:64000, 1:128000, 1:256000, 1:1000000 vorliegt, versetzt. Gleichzeitig wird Aktivatorserum zugegeben, d. h. frisch entnommenes Serum eines garantiert toxoplasmosefreien Spenders, welches einen thermolabilen komplementähnlichen Faktor enthält. Nunmehr wird eine Stunde lang bei 37°C bebrütet. Anschließend erfolgt die Anfärbung mit basischem Methylenblau und die mikroskopische Auswertung. Als Titerangabe gilt diejenige Serumverdünnung, bei der gerade noch 50 % der Gesamttoxoplasmen ungefärbt bleiben.

Diese Testmethode gilt als streng spezifische Nachweismethode für thermostabile Antikörper nur gegen Toxoplasmen.

Nachteile der Methode liegen in dem relativ großen Aufwand an Zeit und Kosten und in der keineswegs ungefährlichen Verwendung lebender Erreger, sodaß diese Untersuchungen nur in einigen speziell dafür eingerichteten Laboratorien durchgeführt werden. Allerdings ist hierin gewissermaßen auch ein Vorteil zu sehen; denn verschiedene Institute liefern im allgemeinen auch unterschiedliche Titerhöhen bei Paralleluntersuchungen derselben Sera, sodaß vergleichende Untersuchungen erschwert wären beim Vorhandensein zu vieler differenter Untersuchungsinstitute.

Um die Fehlergrenze gering zu halten, empfiehlt es sich, nur frisch gewonnenes, sofort zentrifugiertes Venenblut zu verwenden, das bis zur endgültigen Verwertung unter sterilen Kautelen bei +4° C aufbewahrt wird.

Der SFT bleibt zeitlebens in geringer Höhe positiv. Er wird ca. 8 - 10 Tage post infectionem erstmals positiv.

Ein Titeranstieg wird im deutschen Schrifttum erst ab einer Höhe von 1:16 als eindeutig beweisend angesehen.

Einem Vorschlag von Kabelitz, H. J. folgend, könnte man sich auf folgende Titerbewertung einigen:

1: 16 - 1: 256	niedrige Titer
1: 1000 - 1:4000	mittlere Titer
1:16000 und höher	hohe Titer

Die Komplementbindungsreaktion KBR

Sie ist ihrem Wesen nach der Wassermannschen Reaktion - modifiziert nach Kolmer - gleichzusetzen. Die Schwierigkeit lag in der Herstellung eines geeigneten Antigens, die schließlich 1948 (Warren und Russ) gelang. Sie züchteten Toxoplasmen auf der Chorionallantoismembran bebrüteter Hühnereier. Heute wird ein Antigen verwendet, dessen Herstellung ebenfalls 1948 von Frenkel beschrieben wurde; es wird aus dem Aszites infizierter Mäuse gewonnen.
Diejenige Serumverdünnung gilt als Titer, die gerade noch eine Hemmung der Lysis bewirkt. Gebräuchliche Verdünnungen sind 1:5, 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640 usw. Als niedrige Titer werden allgemein Titer in der Höhe 1:5 bis 1:10, als mittlere Titer Werte von 1:20 und 1:40 bezeichnet. Ab 1:80 sprechen wir mit Kabelitz von hohen Titern.
Eine positive KBR kommt niemals bei gleichzeitig negativem Ergebnis des Sabin-Feldman Testes vor.
Die KBR wird ca. 3 - 4 Wochen nach der Erstinfektion positiv. Sie sollte bei weiter "normalem" Verlauf nach Ablauf eines halben Jahres allmählich wieder negativ ausfallen.
Schmidtke berichtet über die Beobachtung, daß positive KBR - Titer nach Gaben von Cortison bei unveränderten SFT - Werten abgesunken oder negativ geworden seien.

Der Erregernachweis

Trotz aller Bemühungen der letzten Jahrzehnte, die Diagnose Toxoplasmose durch den direkten Erregernachweis zu untermauern, gelang dies nur in der weitaus geringeren Zahl der versuchten Falle. Die Gründe des Mißlingens sind wohl vorzugsweise so zu erklären, daß das hauptsächlich verwendete Sub-

strat - Venenblut - nur einmal im Verlaufe der akuten Ersterkrankung massiv mit Toxoplasmen überschwemmt wird; diese Phase der Parasitämie liegt ca. am 8. bis 14. Tage post infectionem; ein Zeitpunkt also, an dem der Verdacht Toxoplasmose auf Grund der vielfältigen klinischen Erscheinungsformen meist noch gar nicht aufgetaucht ist.
Das gewonnene Untersuchungsmaterial, in Frage kommen Venenblut, Menstrualblut, Speichel, Liquor, zermahlenes excidiertes Gewebsmaterial (Lymphknoten, enukleierte Augen, Abortmaterial, Placentarteile, Abrasionsmaterial, Kammerwasser, Organteilsuspensionen von Leber, Milz, Gehirn, Knochenmark, Uterus, Muskulatur, Leberblindpunktate sowie Sternalmarkspunktate), wird in NaCl aufgeschwemmt und garantiert toxoplasmosefreien Mäusen - je 4 - intraperitoneal injiziert. Nach 7 Tagen werden die Versuchstiere getötet und mikroskopisch untersucht; besonders häufig finden sich die Erreger dabei im Aszites. Gegebenenfalls wird durch eine zweite Überimpfung eine Anreicherung angestrebt. Eine wertvolle Hilfe bei der Suche nach den oft nur vereinzelt liegenden Toxoplasmen bietet das jetzt vielerorts angewandte Verfahren, mit Hilfe fluoreszeinmarkierter Antikörper die Toxoplasmen sicherer herauszufinden.

Klinische Unterteilung

Grundsätzlich muß unterschieden werden zwischen der intrauterin entstandenen connatalen Toxoplasmose und der erworbenen. Erstere soll, da sie nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, hier nur kurz gestreift werden.
Dank der bahnbrechenden mühevollen Forschungen des "Berliner Arbeitskreises" (Werner, Schmidtke, Thomascheck, Genz und Hoffbauer) birgt die intrauterine Infektion mit Toxoplasmen nicht mehr die Rätsel wie noch vor einigen Jahren - sowohl hinsichtlich des Infektionstermins als auch des Infektionsmodus. Ihren Arbeiten zufolge darf heute wohl als bewiesen

gelten, daß eine Infektion der Frucht zu jedem Zeitpunkt der Gravidität grundsätzlich möglich ist und auch gesehen wurde. Sie kann somit also sowohl zu einer Embryopathie im Stadium der Organogenese führen, die dann meist in einen Abort ausgeht, als auch zu einer Fetopathie mit den bekannten Folgen oder einer Frühgeburt.

Besonders Werner wies auf Grund sehr subtiler Untersuchungen nach, daß die Frucht nicht nur - wie bisher angenommen und auch heute noch z. B. von Thalhammer behauptet - durch die einmal während der Primoinfektion der Mutter auftretende Parasitämie, sondern auch später noch durch eine mittlerweile latent oder chronisch gewordene lokale Infektion der Mutter - und zwar durch eine Endometritis toxoplasmotica, die klinisch stumm zu verlaufen pflegt - infiziert werden kann. Die im Endo- oder auch Myometrium encystierten und oft schon seit Jahren ruhenden inaktiv abgekapselten Erreger können nämlich durch die histolytische Aktivität des Trophoblasten zu irgendeinem Zeitpunkt freigesetzt werden und damit in den fetalen Blutkreislauf gelangen. So kommt es zu den verschiedensten Schädigungen, deren bekanntestes Bild, die Kombinationstrias von Hydrocephalus, Chorioretinitis und intracerebralen Verkalkungen, oft beschrieben wurde. Weitere Schadigungen, die der connatalen Toxoplasmainfektion angelastet werden, sind: Mikrophthalmus congenitus, Opticusatrophie, Iridocyclitis, Amaurose (Remky), interstitielle Hepatitis, interstitielle Pneumonie, Enteritis, lymphoplasmacellulare Myocarditis, Myositis und Persistenz extramedullärer Blutbildungsherde (Essbach). Nach Thalhammer und Francois findet sich die klassische Symptomentrias nur recht selten; rund 10mal haufiger sollen oligosymptomatische Formen sein.

Klinische Symptomatik der erworbenen Toxoplasmose

Trotz einer Flut von detaillierten Beschreibungen des Krankheitsbildes und trotz der oftmals gegebenen Möglichkeit, anhand accidenteller Laborinfektionen quasi den Modellfall der frischen Infektion studieren zu können, herrscht auch heute noch gewisse Unklarheit, wie die Toxoplasmose in ihrer erwor-

denen Form eingeteilt werden soll, und welche Symptome tatsachlich der spezifischen Toxoplasmoseerkrankung zugeordnet werden sollen. Es fehlt in der Literatur nicht an Vorschlagen zur Einteilung, doch werden alle Bemühungen dadurch erschwert, daß diese Erkrankung wie kaum eine andere durch ihre Mannigfaltigkeit der möglichen Symptomatik sich der exakten Erfassung und Beschreibung immer wieder entzieht. So steht selbst der erfahrene Untersucher immer wieder vor der Frage, ob ein bestimmtes klinisches Bild einer serologisch ermittelten Toxoplasmoseerkrankung zuzuordnen ist, oder ob es sich nur um ein zufälliges Zusammentreffen einer latenten Infektion mit einem ganz anderen Krankheitsbild handelt. Ein solch zufälliges Zusammentreffen ist hier auch um so wahrscheinlicher, wenn man bedenkt, daß bei der hohen Durchseuchung ca. jeder zweite Patient ohnehin einen positiven Ausfall des Sabin-Feldman Testes als Zeichen einer alten durchgemachten Toxoplasmainfektion haben kann.
Auch über die Prognose hinsichtlich Dauer und Schwere der Erkrankung gehen heute die Meinungen noch recht auseinander. Es erscheint sinnreich, den einzelnen klinischen Erscheinungsformen der Toxoplasmose zunächst die generalisierte Form voranzustellen. Nach Meinung Thalhammers stellt sie das Vollbild der erworbenen Infektion dar, sodaß alle anderen Bilder nur Teilstücke dieses Vollbildes seien. Für diese Theorie spricht auch die häufig erfolgte Beschreibung der Kombination mehrerer Organmanifestationen, die sich weitgehend dem Bild der generalisierten Form annäherten.

a) Die generalisierte Form der erworbenen Toxoplasmose
Sie stellt eine oftmals letal verlaufende schwere Erkrankung dar, die allerdings sehr selten vorzukommen scheint. Beschreibungen finden sich bei Pinkerton und Weinman, Kass, Dillmann, Andrus, Adams, Turner, Eyles, Sexton und Feldman. Die Inkubationszeit beträgt ca. 7 - 14 Tage. In dieser Zeit kommt es zu unspezifischen Erscheinungen wie Müdigkeit, Apathie, Inappetenz, allgemeinem Krankheitsgefühl und Kopfschmerzen, seltener auch Diarrhoen, Muskelschmerzen und Conjunctivitiden. Der eigentliche Krankheitsausbruch erfolgt rasch mit hohem Fieber-

anstieg und begleitendem Schüttelfrost (bei Kindern mit Krampfen). Vielfach wurde dabei ein aufschießendes maculo-papulöses Exanthem beschrieben, das nur Handflächen und Fußsohlen sowie den behaarten Kopf ausspart und nach wenigen Tagen narbenlos wieder verschwindet. Bei weiterhin hochbleibenden Temperaturen treten nun die einzelnen Organmanifestationen in den Vordergrund; beschrieben wurden generalisierte Lymphknotenschwellungen, Lebervergrößerung, die begleitende Splenomegalie ist meist nur von geringem Ausmaß, atypische Pneumonien, Myocarditiden, Meningitiden, Encephalitiden, seltener auch Nephritiden oder Polymyositis.
Autoptisch fanden die Untersucher oft massenhaft Parasiten in beinahe allen daraufhin untersuchten Organen: Gehirn, Rückenmark, Lymphknoten, Lungen, Leber, Milz, Knochenmark, Nebennieren, Muskulatur, Herz, Haut, Nieren etc.
Pathologisch-anatomisch entsprach das Bild meist einer disseminierten, herdförmigen, interstitiellen, nekrotisierenden Entzündung ohne eitrige Einschmelzung.

b) Die Lymphknotentoxoplasmose
Sie stellt die wohl häufigste Manifestationsform beim Erwachsenen dar. Nach einigen Untersuchern ist die Lymphadenitis toxoplasmotica sogar die häufigste Ursache für eine Lymphknotenschwellung überhaupt (Kanzow und Lenz).
Siim, einer der Erstbeschreiber, unterteilt in febrile, subfebrile und subklinische Verlaufsform der Lymphknotentoxoplasmose.
Die Lymphknotenschwellungen finden sich beinahe regelmäßig 4 - 10 Tage nach der Infektion; sie können seltenerweise generalisiert auftreten, sind aber meist regionar im Hals - Nacken - Bereich lokalisiert. Im allgemeinen nur gering druckschmerzhaft, können sie mitunter aber auch dolent oder völlig schmerzlos sein. Ihre Größe wechselt zwischen linsen- und haselnußgroß; größere Lymphknoten sollten daher stets den Verdacht auf andere Erkrankungen in den Vordergrund der differentialdiagnostischen Erwägungen rücken. Pradilektionsstellen sind der Kieferwinkel, submental, entlang des Vorder- und Hinterrandes des musculus sternocleidomastoideus, nuchal, supra-

clavicular, mitunter auch axillär; seltener dahingegen inguinal. Von Kabelitz wurde der Befall der Mesenteriallymphknoten besonders betont. Diese Lokalisation scheint auf den Hauptinfektionsweg hinzuweisen, nämlich die orale Eintrittspforte, wobei die Infektion vorzugsweise durch verseuchte tierische Nahrungsmittel (Milch, Eier, roh genossenes Fleisch oder mit tierischen Sekreten oder Exkrementen verunreinigte Speisen - Taubenkot auf Fensterbrettern -) erfolgt und von den regionären Lymphknoten als erster Filterstation erfaßt wird.

Die meist gut abgrenzbaren Knoten sind immer gegen die bedekkende Haut und ihre Unterlage frei verschieblich, verbacken nie miteinander, und niemals kommt es zu eitriger Einschmelzung, Fluktuation, Periadenitis oder gar zu Fistelbildung. Initial mitunter von Fieberschüben begleitet, verbunden mit unbestimmtem Krankheitsgefühl, läßt es eher an einen banalen grippalen Infekt denken und wird um so leichter übersehen, als oftmals die indolente Lymphknotenschwellung das einzige Symptom überhaupt darstellt.

Das bei der generalisierten Form beschriebene Bild des polymorphen flüchtigen Exanthems soll auch hier mitunter im Initialstadium zu sehen sein.

Das Blutbild zeigt häufig eine Lymphocytose von 50 - 70 %; auch eine Monocytose ist häufig; seltener wurde eine passagere Eosinophilie beschrieben. Mitunter zeigen die Leukocyten sogenannte toxische Granula.

Die BSG ist meist unverändert.

Das Elektrophorogramm zeigt anfänglich eine Vermehrung der Gammaglobuline auf Kosten der Albuminfraktion.

Über die durchschnittliche Dauer des Bestehenbleibens der Lymphknoten gehen die Meinungen auch heute noch auseinander; Thalhammer, Martin, Piringer und Kuchinka sprechen von 3 Monaten, Siim von 3 - 6, Genz von 6 - 8 Monaten. Mehrere Autoren beobachteten eine Persistenz der Lymphknotenschwellungen über mehr als ein Jahr hinweg (Falk, Waltersdorfer, Hinrichs, Kanzow und Lenz).

Einig sind sich die Untersucher, die jahrelang nachuntersuch-

ten, über die Gutartigkeit des Prozesses (Siim, Martin, Thalhammer).

Zur Sicherung der Diagnose dient die Probeexcision mit nachfolgender histologischer Untersuchung. Diese gestattet im allgemeinen eine hochgradige Wahrscheinlichkeitsdiagnose, die dann im Zusammenhang mit den serologischen Befunden als beweisend gelten dürfte. Das histologische Bild bei Lymphadenitis toxoplasmotica wurde zuerst von Piringer und Kuchinka als eigenständiges Bild ohne Kenntnis der Kausalgenetik der Toxoplasmose beschrieben und bekannt; es handelt sich dabei um eine ausgedehnte kleinherdige Proliferation epitheloider Retikulumzellen in den Marksträngen bei unveränderter Grobarchitektur des Lymphknoten ohne Nekrosen oder Verkäsungen. Die peripher gelegenen Reaktionszentren sind stark vergrößert und zeichnen sich durch Mitosenreichtum aus. Die Follikel sind vielfach auch im Sinne einer epitheloidzelligen Retikulumzellproliferation umgewandelt. Auch die Lymphsinus zeigen Sinushistiocytose und sind von Retikulumzellwucherungen erfüllt. Mitunter finden sich in der Rinde sogenannte tingible Körperchen, die an Toxoplasmen erinnern (Bachmann und Mitarbeiter). Der Nachweis von Pseudocysten gelang bisher nur äußerst selten.

Differentialdiagnostisch läßt das Bild an Mononucleosis infectiosa denken, doch findet sich hierbei nicht ein solch "buntes Bild" lymphatischer, monocytoider und plasmocytärer Zelltypen. Andererseits fehlt bei der Mononukleose die starke retikuläre Hyperplasie.

Die früher viel geübte Probepunktion ist in neuerer Zeit wieder fallen gelassen worden, da sie in der Beurteilung zu unsicher war. Auch der Versuch, aus Lymphknotenpunktat den Erreger im Tierversuch nachzuweisen, war bei weitem nicht so erfolgreich wie die direkte Überimpfung einer Aufschwemmung eines zerkleinerten Stückes eines excidierten Lymphknotens. Über positive Tierversuche wird unter anderen von Roth, Piekarski, Beattie, Alexander und Callister, Siim und Armstrong berichtet.

c) Die Toxoplasmose des Zentralnervensystems
Sie scheint ebenfalls sehr häufig zu sein, aber da die Symptomatik oftmals sehr diskret sein kann, entzieht sie sich wohl häufiger der exakten Diagnosestellung.
Es kann sich dabei um eine Meningitis, eine Encephalitis oder auch Myelitis handeln, meist jedoch um Kombinationsformen. Pathologisch-anatomisch findet man auch hierbei herdförmige granulomatöse Entzündungsherde in Rinde, Mark, Stammganglien und Ventrikelwänden mit Plexusbeteiligung. Dies führt dann meist zur Stenosierung des aquaeductus Sylvii. Verkalkungen und Nekrosen treten bei den erworbenen Fällen eigentlich höchst selten auf - im Gegensatz zur connatalen Toxoplasmose (Essbach). Als eines der charakteristischsten Symptome werden starke Kopfschmerzen beschrieben; diese treten vorzugsweise morgens nach dem Aufstehen auf und werden in die Stirn- und Schläfengegend, seltener in das Hinterhaupt lokalisiert. Auffällig häufig findet man auch eine Störung des Schlaf-Wachrhythmus, vor allen Dingen wird oftmals über abnorm gesteigertes Schlafbedürfnis geklagt. Mitunter bestehen auch psychische Auffälligkeiten aller Schweregrade und Schattierungen - von leichter Konzentrationsschwäche und Zerfahrenheit über paranoide Verstimmungen, Verlangsamung und reaktive Verflachung bis zu psychotischen Reaktionen und depressiven Verstimmungen. Bei schwer verlaufenden Prozessen findet sich Meningismus, unerträgliche Kopfschmerzen, Krämpfe, Benommenheit und Delirien bis hin zum cerebralen Coma (Kocher, Kaeser und Wurmser). Neurologische Ausfälle stehen in Abhängigkeit zum Sitz des Prozesses; meist sind es Hirnnerven, die betroffen werden, und dann kommt es zu Opticusatrophie, Anosmie, Oculomotoriuslähmung, Abducensparese, Facialisausfall oder Bulbarparalyse. Spastische Hemiparesen sind wohl sehr selten. Auch EPMS-Syndrome, wie Hyperkinesien und Parkinsonismus, werden beschrieben. Dauernde Charakterveranderungen können als Restzustände bestehen bleiben (Kramer).
Für eine Beteiligung des ZNS spricht auch der Liquorbefund, der im wesentlichen dem einer serösen Meningitis nahekommt.

Man findet eine Pleocytose vorwiegend der Lymphocyten bis zu 1000/3 (Kabelitz), eine nicht sehr hochgradige Eiweißvermehrung sowie eine geringe Minderung des Liquorzuckergehaltes. Eine Xanthochromie scheint seltener zu sein und ist wohl auf eine kapilläre Permeabilitätsänderung und Gefäßwandschädigung durch Toxoplasmen zurückzuführen.
Nach Untersuchungen von Frenkel verhält sich der Antikörpergehalt beim Kaninchen in Blut : Gehirn : Liquor wie 300 : 3 : 1; es ist anzunehmen, daß die Verhältnisse beim Menschen ähnlich liegen.
Der SFT bleibt im Liquor negativ, wenn die Toxoplasmose nicht auf das ZNS übergeht; ein positiver Dye-Test ist demnach beweisend für eine zentralnervöse Beteiligung. Kabelitz weist jedoch darauf hin, daß nach Abklingen des akuten Krankheitsgeschehens der SFT wieder negativ wird, sodaß man also umgekehrt aus dem nichtgelungenen Antikörpernachweis nicht den Schluß ziehen kann, daß die Toxoplasmose nie durch eine ZNS-Beteiligung kompliziert war.
Die KBR im Liquor ist stets negativ. Dies ist ein Anhaltspunkt dafür, daß mit beiden Testmethoden verschiedene Antikörper nachgewiesen werden.
Der direkte Erregernachweis im Liquor wird zwar häufig versucht, doch ergab die früher viel geübte Standsedimentuntersuchung des Liquors oft wegen einer zusätzlichen Besiedelung mit Pilzen, die oft nur schwer von Toxoplasmen zu unterscheiden waren, vielfach falsche Ergebnisse.
Die elektroencephalographische Untersuchung ist unspezifisch und hilft bei der Diagnosestellung nicht weiter.
Nach Meinung von Kocher, Kaeser und Wurmser bedarf eine Toxoplasmoseerkrankung des Erwachsenen mit Befall des ZNS unbedingt einer intensiven Therapie.

d) Die Abdominaltoxoplasmose

Unter diesem Begriff wird eine Reihe zum Teil noch recht unklarer Erscheinungsformen der Toxoplasmose an den intraabdominellen Organen verstanden. Es handelt sich dabei vorzugs-

weise um

1) Mesenteriallymphknotentoxoplasmose

Sie verursacht uncharakteristische Leibschmerzen, die das Bild einer akuten Appendicitis vortäuschen können. Nach Kabelitz sollen die Mesenteriallymphknoten relativ häufig mitbefallen sein; vor allen Dingen soll dies dann der Fall sein, wenn die Magenpassage für den Erreger durch Sub- oder Anacidität begünstigt wurde. Wegen ihrer versteckten Lage entziehen sie sich jedoch sicher oft der diagnostischen Erfassung. Eventuell wird künftig die indirekte abdominelle Lymphknotenszintigraphie mit ^{138}Au colloidale (zum Winkel, Franke) zur Verbesserung der Aufklärung dieser oft unklaren Befunde beitragen. Dabei setzt man ein subcutanes Depot von radioaktivem Gold (100 μC ^{138}Au) und 75 E Hyaluronidase und sieht nach drei Stunden im Farbszintigramm die entsprechende Impulsanreicherung in dem erkrankten Lymphknoten (Franke).

2) Lebertoxoplasmose

Besonders von Kabelitz wird immer wieder die Wichtigkeit eines Leberbefalles betont. Histologisch handelt es sich dabei um eine interstitielle, granulomatöse, nekrotisierende Hepatitis (Christiansen, M. und J. Ch. Siim, Essbach, H., Fankhauser, R., Kass, E., S. B. Andrus, R. D. Adams, F. C. Turner und H. A. Feldman, Keagy, H. F., Mohr, W., H. Wahle und A. Stammler, Sexton, R. C., D. E. Eyles und R. E. Dilman). Die Kranken klagen dabei über Druck- und Spannungsschmerz in der regio hypochondriaca dextra. Bei der Palpation findet sich dann eine vergrößerte druckschmerzhafte Leber; oft soll sich auch gleichzeitig eine Splenomegalie finden. Ein über längere Zeit hinweg gering erhöhter Serumbilirubinspiegel bei nur geringer Mitreaktion von SGOT und SGPT deutet ebenfalls auf den langsam fortschwelenden Entzündungsprozeß in der Leber hin. Zu der Annahme, daß die Abdominaltoxoplasmose einen viel breiteren Raum einnimmt als allgemein angenommen, führte Kabelitz wohl die Tatsache, daß einerseits in einer Vielzahl von

autoptisch gesicherten Fällen Toxoplasmen in Mesenteriallymphknoten , Leber, Milz, Pankreas und Magendarmtrakt des Menschen nachgewiesen wurden, andererseits bei Tierinfektionen die gastroenteritischen Erscheinungsbilder sogar dominieren.

e) Toxoplasmose mit Herzbeteiligung

Lelong fand in 17 von 22 Fällen an connataler Toxoplasmose Gestorbener eine Mitbeteiligung der Herzmuskulatur in Form einer rundzellig infiltrierten, interstitiellen Myocarditis. Auch bei den generalisierten Formen der Erwachsenentoxoplasmose gelang in einer Vielzahl der Fälle der Erregernachweis im Herzmuskelgewebe.

Tierexperimentell lagen bei Mohr und Hoenig in ca. 10 % ihrer Fälle von infizierten Goldhamstern elektrokardiographische Veränderungen vor. In einem Fall von Laborinfektion bei Strøm fanden sich Zeichen einer Myocarditis, und Ward beschrieb gleichfalls zwei Falle, bei denen die Myocarditis sogar als isolierte Organtoxoplasmose aufgetreten sein soll. Daß dennnoch die Beschreibung der Myocarditis toxoplasmotica in vivo so selten ist, läßt sich wohl am ehesten durch die Befunde verschiedener Pathologen erklären, die Toxoplasmen in abgekapselter Form im Myocard fanden ohne sonstige Hinweise einer ausgedehnten Myocardschädigung, vielfach sogar in völlig reaktionsloser Umgebung. So scheint es vorstellbar, daß das vielleicht sogar recht haufige Vorkommen von Parasiten im Herzen klinisch bei genügender Abwehrkraft relativ bedeutungslos ist und auf Grund einer oftmals vielleicht äußerst diskreten Symptomatik übersehen wird. Kabelitz fand jedenfalls in seinem umfassenden Untersuchungsgut keinmal einen sicheren Hinweis auf eine Miterkrankung des Myocard.

f) Die Lungentoxoplasmose

Das histologische Bild einer Lungentoxoplasmose entspricht dem einer atypischen interstitiellen Pneumonie. Es wurde vorzugsweise im Zusammenhang mit den seltenen letal verlaufenden, generalisiert aufgetretenen Fallen beschrieben (Pinkerton).

Es liegen auch einige Beschreibungen von Epersen, Kayhoe, exton und Thalhammer vor, in denen von flüchtigen Lungeninfiltraten bei Lymphadenitiden die Rede ist: doch waren dies niemals ernstere Komplikationen, oftmals wohl auch nur harmlose Zufallsbefunde. Jack meint allerdings, daß die toxoplasmotische Pneumonie beinahe obligat zur Symptomatologie der Toxoplasmose gehöre, eine Meinung, die wohl nur von den wenigsten geteilt wird.
Ludlam und Beattie gelang es immerhin in einem Fall einer vermutlich durch Toxoplasmen bedingten Pneumonie, diese Erreger vermittels des Sputum auf Mause zu übertragen.
Zusammenfassend wird man heute sicher sagen dürfen, daß die interstitielle Pneumonie primar nicht zur gelaufigen Toxoplasmosesymptomatik zu zählen ist.

g) Die Augentoxoplasmose

Sowohl bei der angeborenen als auch bei der erworbenen Toxoplasmose gibt es eine Beteiligung des Auges. Zur klassischen Symptomentrias der connatalen Toxoplasmose gehört die Chorioretinitis centralis, die allerdings bei weitem nicht so häufig gefunden wird, wie man früher meinte. Eine beinahe haufigere Manifestationsform ist die Opticusatrophie mit 20 - 40%, Schielen mit ca. 50 % und Mikrophthalmus congenitus mit ca. 50 % (Remky). Diese Befunde sprechen aus der Sicht der Ophthalmologen für das Vorkommen von Embryopathien.
Große Schwierigkeit bereitete indes die Fragestellung, ob die Vielzahl von Uveitiden, Retinitiden etc. mit gering positiven Serumantikörpertitern tatsächlich auf einen toxoplasmotischen Prozeß bezogen werden dürfe oder ob, wie z. B. Sabin meinte, eine Vielzahl dieser Falle eine andere Genese haben müßte.
Nach einer Untersuchung von Feldman, Eichenwald und Jacobs an 100 Personen mit akuter oder rezidivierender Chorioretinitis fanden sich nämlich keine signifikanten Unterschiede in Vorkommen und Höhe der Titer zu Normalindividuen gleichen Alters.
Remky, der als erfahrener Kenner der Augentoxoplasmose gilt, weist allerdings mit folgender Argumentation eindrücklich darauf hin, daß aus den Antikörpertiterhöhen des Blutserums nicht auf die Ätiologie einer Uveitis geschlossen werden kön-

ne: "Es kann nicht erwartet werden, daß eine isolierte oculare Toxoplasmose den Bluttiter eines oder mehrerer serologischer Tests nennenswert beeinflußt; ist unter mehreren Herden der intraoculare der zur Zeit aktivste, so dürfte die gleiche Situation vorliegen. Es gibt also keine signifikanten Bluttiter."
Wesentlich sicherere Schlüsse lassen sich jedoch aus einem Vergleich des Kammerwassertiters mit dem Serumtiter ziehen, wenn man die unterschiedliche Gammaglobulinverteilung beidseits in Rechnung stellt. Auf Grund umfangreicher Untersuchungen unter diesen Kautelen kommt Remky zu folgendem Ergebnis: von über 1000 Untersuchten mit Uveitis und Retinitis waren fast ein Viertel toxoplasmotischer Genese.
Gesichert ist auch das Auftreten von Conjunctivitis durch Toxoplasmen; zumindest ist dies durch Laborinfektionen belegt, bei denen infektiöses Material direkt in den Bindehautsack gelangte.
Eine der Besonderheiten der Chorioretinitis stellt die Neigung zu Rezidiven dar, die zu hochgradiger Einschränkung des Sehvermögens führen kann. Ihre Erfassung ist eben deshalb auch besonders schwierig, als im Serum bei 70 % der Betroffenen nicht einmal Titerhöhen von 1:256 erreicht werden. Chorioretinitis, kombiniert mit hohen Titern, wie sie bei akuten Infektionen gesehen werden, ist sogar selten. Erklärungsversuch: Der hohe Antikörperspiegel führt bei der Primoinfektion zur Absiedlung der Erreger in Retina und Uvea und zu ihrer Abkapselung. Durch Absinken des Spiegels gewinnen sie ihre Virulenz wieder --> Proliferation --> Rezidivschub --> Antikörperanstieg --> Abkapselung.

Die latente Toxoplasmainfektion

Man faßt unter diesem Begriff die Vielzahl all der Fälle zusammen, bei denen serologisch positive Titer gefunden werden, deren Vorhandensein auf Grund der bewiesenen Spezifität der Tests beweisend ist für eine stattgehabte Infektion mit dem Erreger, bei denen aber das Fehlen jeglicher Krankheitsmani-

festationen nach außen die Diagnose mehr oder weniger zu einem Zufallsereignis werden läßt. Das Bestehenbleiben positiver Werte erklärt man sich allgemein durch die Persistenz einiger Erreger in encystierter Form als sogenannte Terminalkolonien, als welche die Erreger jahre- bis jahrzehntelang virulent bleiben können und als gering wirksames Antigenstimulanz ständig wirksam bleiben. Das Endstadium jeder akuten Toxoplasmose stellt daher die latente Toxoplasmainfektion dar. Die KBR fällt dabei meist negativ aus. Unter welchen Umständen eine solche latente Infektion wieder reaktiviert werden kann, ist bis jetzt nur in wenigen Einzelfällen sicher geklärt worden; dies gilt zum Beispiel für die Gravidität. Im allgemeinen kommt es jedoch bei der Eröffnung einer Cyste und bei der erneuten Einschwemmung in die Blutbahn bei guter Abwehrlage nicht wieder zu einer Parasitämie mit generalisierter Aussaat, sondern wohl mehr zu einem lokalen Prozeß, z. B. Chorioretinitis. Als gesichert darf die Beobachtung Werners und Langers gelten, daß es im Zuge der Nidation und der Einsprossung des Trophoblasten zu einer Eröffnung der Cysten auf mechanisch-chemischem Wege kommt mit der Gefahr der Infektion der Frucht.

Eine Sonderform der latenten Toxoplasmainfektion stellen die Fälle dar, bei denen in beiden Seroreaktionen mittlere und hohe Titer angetroffen werden, ohne daß subjektiv oder objektiv sich auch nur der geringste Anhaltspunkt für ein pathologisches Geschehen fände. Die Deutung solcher Befunde hat insofern hohen Schwierigkeitsgrad, als es einerseits doch immer möglich scheint, daß sich unter diesem Bild dennoch irgendwo eine akute oder chronische Entzündung abspielt, deren Erscheinungsform so diskret ist, daß sie sich der klinischen Diagnostik entzieht; andererseits wäre es denkbar, daß auf Grund einer besonderen Immunitätslage der Antikörperspiegel höher liegt als gemeinhin angenommen. Einige Autoren, wie z. B. Kabelitz, sind geneigt, solche Bilder in Ermangelung besseren Wissens bis zur endgültigen Klärung den latenten Formen zuzurechnen.

Chronische Toxoplasmose

Als chronische Toxoplasmoseerkrankungen bezeichnet man in der Regel die Fälle, bei denen es im Anschluß an eine akute Toxoplasmose zu einem langfristigen Fortbestehen höherer Titerwerte in SFT und KBR kommt. Gleichzeitig muß aber auch das Vorhandensein von einer oder mehreren chronischen Organmanifestationen gefordert werden, deren fortschwelende Entzündung durch Toxoplasmen verursacht wird. Hierhin sind wohl auch die rezidivierenden Entzündungen mit entsprechenden Titerkonstellationen zu zählen, wobei insbesondere der nach Jahren noch oder wieder positiv reagierenden KBR besondere Bedeutung zukommt. Vor allem Kabelitz wies in der Vergangenheit immer wieder auf die große Häufigkeit des Vorkommens chronischer Toxoplasmosen hin, ja er neigte sogar zu der Annahme, daß die chronische Verlaufsform primär das gewöhnliche Bild sei; auch Genz teilt diese Auffassung. Demgegenüber meint Thalhammer, bisher keine sicheren Anzeichen für das Vorkommen einer chronischen Toxoplasmose gefunden zu haben.
Nach den Beobachtungen von Kabelitz sollen sich chronische Erkrankungen vorzugsweise im Zusammenhang mit Befall der Abdominalorgane entwickeln, zum Beispiel als fortschwelende Hepatitis und bei primärem Befall der Mesenteriallymphknoten.

Bei 600 Sternalpunktaten von Patienten mit mittleren Titern fand Kabelitz in 273 Fällen einen seiner Ansicht nach typischen Befund: sogenannte entzündliche lymphatische Mikrogranulome. Deren Anwesenheit allein soll (wenngleich sie nicht toxoplasmosespezifisch sind, denn man findet sie gleichermaßen auch bei Miliartuberkulose, M. Boeck, Q-Fieber, Herpes zoster, Lepra und Mononucleosis infectiosa), in Zusammenhang mit positiven Titern, schon den Verdacht auf chronische Toxoplasmose festigen. Kabelitz erwähnt auch eine auffallende Häufigkeit ihres Vorkommens in Kombination mit Achylie und erhöhter BSG. In Einzelfällen sah er sogar toxoplasmaähnliche Mikroorganismen.
Eine Abgrenzung chronischer Fälle von latenten ist einmal dadurch erschwert, daß es offensichtlich möglich ist, daß Toxo-

plasmen langdauernde Organveränderungen bewirken können, ohne zu signifikanten Titersteigerungen führen zu müssen, andererseits mittelhohe oder gar hohe Titer in einer Vielzahl von Fällen angetroffen werden, ohne daß sich sonst ein Hinweis für ein Krankheitsgeschehen finden ließe. Auch umfangreiche Untersuchungen über lange Zeiträume hinweg haben bisher keine endgültige Klarheit bringen können, was wohl auch darauf zurückzuführen sein dürfte, daß nur in seltensten Fällen der unbedingt beweisende Erregernachweis gelang.

Zur Therapie

Sabin und Warren machten im Tierversuch die ersten Beobachtungen. Sie benutzten dabei als Hauptkriterien die Überlebenszeit infizierter Mäuse und Ratten und stellten dabei fest, daß Sulfonamide zwar keine Heilung, wohl aber eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit brachten. Die ersten untersuchten wirksamen Medikamente waren Sulfathiazol und Sulfapyrazin; apater dann auch Sulfamerazin, Sulfapyridin und Sulfanilamid. Alle diese Präparate vermochten jedoch niemals - trotz Dosissteigerung - ein Überleben aller Versuchstiere zu erreichen. 1951 wies dann Knapp darauf hin, daß Toxoplasmoseinfizierte bei Behandlung mit Sulfonamid - Kombinationspraparaten, z. B. Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal), eine wesentlich höhere Überlebensrate aufwiesen. Allerdings gelang auch bei damit behandelten Tieren der Erregernachweis posttherapeutisch noch - ein Beweis dafür, daß Toxoplasmen durch Sulfonamide nicht vollstandig abgetötet werden können.

Eyles und Coleman gebührt das Verdienst, 1952 das damals als Malariamittel bereits bekannte Pyrimethamin (Daraprim) in die Therapie der Toxoplasmose eingeführt zu haben. Daraprim wirkt als Folsaureantagonist blockierend auf die Nukleoproteidsynthese ein und wirkt damit synergistisch zu Sulfonamiden, die als p-Aminobenzoesäure ebenfalls hemmend auf den Stoffwechsel der Parasiten wirkt. Eine ursprünglich dem Chlor-

tetracyclin (Aureomycin) zugeschriebene positive Wirkung (Westphal) ist mittlerweile umstritten (Adams, Frenkel, Thomas).
Versuche haben ergeben, daß ein Therapieerfolg nur solange zu erwarten ist, als die Toxoplasmen frei im Gewebe oder in den Körperflüssigkeiten liegen. Intracelluläre Dauerformen wie Pseudocysten werden dahingegen nicht abgetötet, wohl weil die dazu erforderliche Konzentration des Medikaments am Ort nicht erreicht werden kann. Da diese Dauerformen aber ihre Antigenwirkung nicht verloren haben, ist es erklärlich, daß auch nach erfolgreicher Therapie nur ein Absinken der serologischen Titerwerte zu erwarten ist, niemals jedoch ein dauerndes Negativwerden. Von absoluter Heilung kann auch insofern nicht gesprochen werden, als es immer möglich sein könnte, daß die abgekapselten Erreger durch bisher größtenteils noch ungeklärte Ursachen erneut freigesetzt werden und lokale oder seltenerweise auch generalisierte Rezidive verursachen.
Bezüglich der Dosierung liegen verschiedene Schemata vor (Bachmann, Kaiser, Genz, Kabelitz).
Die Kur sollte stets stationar durchgeführt werden bei gleichzeitiger sorgfältiger Blutbildkontrolle wegen der zu befürchtenden toxischen Wirkungen auf die Hamatopoese, vorzugsweise durch Daraprim als Folsäureantagonisten. Zuweilen treten auch gastritische Beschwerden in Form von Nausea und Emesis auf.

Eigene Untersuchungen

Technik und Entstehung der Ambulanz

Die zunehmende Zahl diagnostizierter Toxoplasmoseerkrankungen, die sicherlich nicht auf eine echte Zunahme der Erkrankung schließen läßt, sondern vielmehr dadurch bedingt ist, daß einerseits mehr und mehr praktizierende Ärzte von der Möglichkeit serologischer Testung Gebrauch machen, seit durch eine Flut von Veröffentlichungen das Interesse der Ärzte dieser Krankheit zugewendet wurde, andererseits die Patienten selber, beunruhigt durch Berichte in Zeitschriften der Laienpresse, von sich aus die Toxoplasmosesprechstunde aufsuchen und um Untersuchung bitten, gab Anlaß zu der Überlegung, ob es nicht sinnvoll sei, eine zentrale Stelle einzurichten, deren Hauptzweck in der Erfassung, Untersuchung und Beratung der Toxoplasmosepatienten liegen soll. Mit zu dieser Entscheidung trug sicher die Tatsache bei, daß wohl kaum einer Krankheit in so kurzer Zeit so viele Veröffentlichungen unterschiedlicher Anschauungen gewidmet wurden, die die praktizierenden Ärzte verunsicherten betreffs so wichtiger Fragen wie Therapienotwendigkeit, Schwangerschaftsgefährdung oder Prognose.

Die Aufgabenstellung lag somit

I) in der Untersuchung der Patienten. Besonderes Augenmerk richteten wir dabei auf

   a) die Erhebung der Anamnese. Soweit möglich, versuchten wir die Infektionsquelle zu eruieren: wir fragten, ob ähnliche Erkrankungserscheinungen bei anderen Mitgliedern der Familie aufgetreten seien, ob häufig rohe Milch, Eier, Fleisch oder ähnliches als Infektionsquelle in Betracht kommendes genossen würden, ob Haustiere im Hause gehalten würden, ob Umgang mit Tieren gepflegt würde usw. Weiterhin erfragten wir, wann und wie lange welche Erscheinungen bestanden hatten, ob und wann Symp-

tome aufgetreten seien wie Lymphknotenschwellungen, Fieber, Erythem, Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abnorme Ermüdbarkeit und geringe Belastbarkeit, Schlafsucht, Seh- oder Hörverschlechterung, Kopfschmerz, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Schweißausbrüche und Gewichtsveränderungen. Darüberhinaus informierten wir uns über vorausgegangene Geburten, Frühgeburten, Aborte und andere gynäkologische Besonderheiten.

b) die Durchuntersuchung. Sie erstreckte sich vorzugsweise auf folgende Punkte: sorgfältige Fahndung nach vergrößerten oder schmerzhaften Lymphknoten, Palpationsbefund des Abdomen mit besonderer Aufmerksamkeit für Milz und Leber sowie Mesenteriallymphknoten, Auskultation und Perkussion von Lungen und Herz, Inspektion von Haut und Skleren, Fiebermessung, grober ophthalmologischer und neurologischer Status.

Aufwendige oder den Patienten belastende Untersuchungen wie EKG, Röntgen, Sternalmarkspunktion, Lymphknotenbiopsien oder -punktionen, Lumbalpunktionen und Leberblindpunktate führten wir nicht routinemäßig, sondern nur in einigen besonderen Fällen durch, und zwar dort, wo der klinische Verdacht auf Affektion eines dieser Organe es zu rechtfertigen schien. Grundsätzlich kontrollierten wir bei jedem die KBR auf Toxoplasmose und den SFT im allgemeinen mindestens 2 - 3mal, abgesehen von den wenigen Ausnahmen, wo der erste serologische Nachweis negativ oder nur gering positiv war und der erhobene Befund mit Sicherheit durch die Annahme einer anderen Ätiologie eindeutig geklärt werden konnte.

II) in der Beratung. Sie war auf folgende Punkte ausgerichtet:

a) Frage nach der Therapienotwendigkeit
im Hinblick auf eine bestehende Schwangerschaft
im Hinblick auf weitere Schwangerschaften
im Hinblick auf bestehende Allgemeinbeschwerden
im Hinblick auf einen bestehenden Prozeß

b) Hygienische Fragestellungen wie
Infektionsgefahr, Ansteckungsquellen etc.

c) Aufklärung der behandelnden oder einweisenden Ärzte über Art, Schwere sowie Therapienotwendigkeit der Erkrankung ihrer Patienten.

III) in der Behandlung. Wir führten sie möglichst nicht ambulant, sondern nur stationär durch wegen der oft auftretenden Nebenwirkungen, die besonders das Blutbild betrafen.

Wir rieten die Behandlung an:

a) Graviden Frauen mit einer frisch acquirierten Toxoplasmose.

b) Allen Patienten mit einer akuten Toxoplasmose. Als solche sahen wir alle an, die Titerwerte ab 1:64000 im SFT und gleichzeitig Organerkrankungen hatten, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Titeranstieg auftraten. Bestand gleichzeitig nur eine Lymphadenitis ohne sonstige Beeinträchtigung, so überließen wir in letzter Zeit angesichts der zweifellos günstigen Prognose die Entscheidung zunehmend dem Patienten.

c) In allen Fällen von Toxoplasmose des ZNS, der Augen sowie bei allen chronischen Toxoplasmosen; hier hielten wir einen Therapieversuch, auch wenn der Erfolg fraglich schien, für gerechtfertigt.

d) In einzelnen Fällen unternahmen wir auch einen Therapieversuch bei Frauen mit habituellen Aborten, auch wenn die Toxoplasmosetiter niedrig lagen.

Typischerweise führten wir die Toxoplasmosekur nach einem von Genz angegebenen, etwas modifizierten Schema durch. Wir gaben:

vom 1. - 7. Tag 3mal 25 mg/die Pyrimethamin (Daraprim) per os

vom 3. - 18. Tag 6 g/die Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (solu-Supronal) in 500 - 1000 ml Elektrolytlösung nach Marks als i.v.Dauertropfinfusion

Gleichzeitig wurden wiederholte Blutbildkontrollen durchgeführt.

IV) Die Nachuntersuchungen wurden in ca. 4 - 6wöchigen In-

tervallen durchgeführt. Mit zunehmender zeitlicher Entfernung von der Kur vergrößerte sich auch der zeitliche Abstand der Kontrolluntersuchungen.

Auswertung

Die Lymphadenopathia toxoplasmotica in unserem Krankengut

Im Beobachtungszeitraum von 1966 bis 1969 kamen 302 Patienten in unsere Ambulanz. Davon waren 220 weiblichen und 82 männlichen Geschlechts.
176 unserer 302 Patienten wiesen Lymphknotenschwellungen auf. Bei 17 von ihnen führten wir die Lymphknotenschwellungen auf eine andere Genese zurück; und zwar gehörten dazu:

- 2 Fälle von Parotitis epidemica mit gleichzeitig niedrigen Toxoplasmosetitern
- 2 Fälle von Mononucleosis infectiosa mit gleichzeitig niedrigen bzw. negativen Toxoplasmosetitern
- 2 Fälle von Parotismischtumor bei gleichzeitig mittleren bzw. niedrigen Toxoplasmosetitern
- 1 Rundzellsarkom mit niedrigen Toxoplasmosetitern
- 1 benignes Cystadenolymphom mit mittleren Toxoplasmosetitern
- 1 Morbus Hodgkin bei negativen Toxoplasmosetitern
- 1 Epidermoidcyste mit niedrigen Toxoplasmosetitern
- 1 Carcinommetastase mit niedrigen Toxoplasmosetitern
- 1 Infektion mit Coxsackie- und Influenzaviren bei negativen Toxoplasmosetitern
- 1 allgemeine Sepsis und niedrigen Toxoplasmosetitern
- 4 unspezifische Lymphadenitiden bzw. ungeklärte Fälle mit mittleren und niedrigen Toxoplasmosetitern

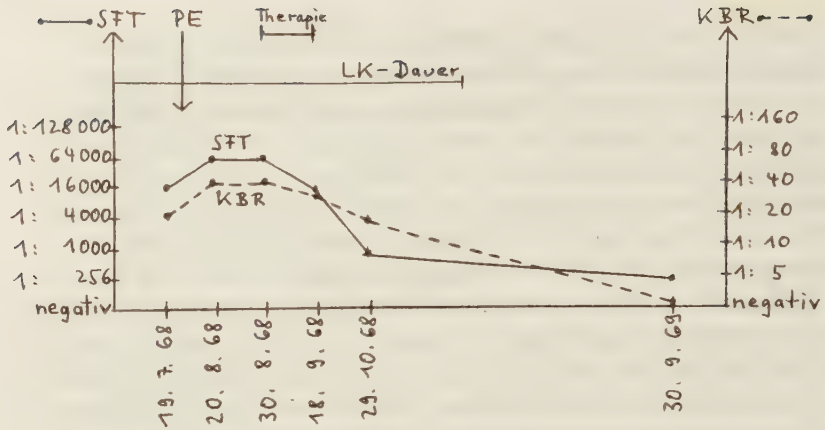
Von den verbleibenden 159 Lymphknotenschwellungen entsprachen 119 dem typischen Bild einer akuten Erstinfektion, das im folgenden an zwei Beispielen demonstriert werden soll.

Fall 1) F. U. 38 Jahre weiblich

Nachdem die damals 36jährige Patientin bereits seit einigen Wochen über unbestimmte Krankheitserscheinungen wie allgemeine Müdigkeit mit vermehrtem Schlafbedürfnis, verminderte Belastbarkeit, Krankheitsgefühl und häufiger auftretende Kopfschmerzattacken im Hinterhaupt zu klagen hatte, bemerkte sie Anfang Juli 68 erstmals ein Lymphom retroauriculär links mit geringer Druckdolenz von ca. Haselnußgröße, zu dem sich in der Folgezeit weitere Lymphknotenschwellungen cervical und inguinal rechts und links gesellten. Am 19. 7. 68 stellte sie sich in unserer Ambulanz vor (Überweisung der HNO-Poliklinik). Eine gründliche Durchuntersuchung ergab keinen Anhalt für weitere pathologische Veränderungen. Der SFT und die KBR waren jedoch erhöht, und im Blutbild fiel eine mäßige normochrome Anämie sowie eine geringfügige Lympho- und Monocytose auf. Am 29. 7. wurde ein Lymphknoten excidiert; die histologische Untersuchung ergab das typische Bild einer Lymphadenopathia toxoplasmotica. Bei einer Titerkontrolle am 20. 8. ergab sich in beiden Werten eine Steigerung; auch hatten die Lymphknotenschwellungen an Zahl und Größe zugenommen. Wir veranlaßten daraufhin die stationäre Aufnahme und führten vom 29. 8. bis 16. 9. eine kombinierte Daraprim - Solu-Supronal - Kur in üblicher Weise durch. Unter der Behandlung verkleinerten sich die Lymphknoten etwas, und das subjektive Befinden der Patientin besserte sich; die Toxoplasmosetiter zeigten rückläufige Tendenz.

Ambulante Titerkontrollen ergaben einen Monat später, am 29. 10., in beiden Werten abfallende Konzentrationen; es fanden sich nur noch cervical ca. linsengroße Lymphome.

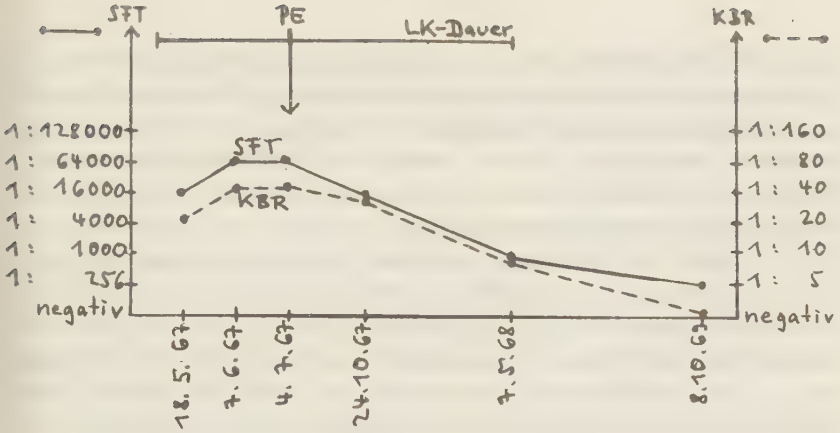
Bei einer Nachkontrolle am 30. 9. 69 war die KBR negativ und der SFT mit 1:256 positiv - eine Titerkonstellation, die für eine überstandene Toxoplasmainfektion typisch ist und zeitlebens bestehen bleiben kann. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt voll belastbar, hatte keine Lymphknotenschwellungen mehr und war völlig beschwerdefrei.



Epikrise: Es handelte sich um eine typische, histologisch und serologisch gesicherte, akute Lymphknotentoxoplasmose mit posttherapeutischem Titerabfall und Lymphknotenverkleinerung und Ausgang in latente Toxoplasmose.

Fall 2) H. R. 62 Jahre männlich

Im März 67 traten aus völligem Wohlbefinden heraus an der linken Halsseite des Patienten mehrere bohnengroße, nicht druckschmerzhafte Lymphknotenschwellungen auf. Im April wurde daraufhin ein Lymphknoten excidiert; die histologische Untersuchung ergab eine Sinusretikulose mit unspezifischer Perilymphadenitis. Die BSG war mit 30/66 beschleunigt, im Blutbild fiel eine relative Lymphocytose mit 53 % auf, und die Toxoplasmosetiter waren erhöht. In Anbetracht des völligen Fehlens weiterer Symptomatik wurde auf eine Therapie verzichtet und der Patient nur weiterhin ambulant kontrolliert. In der Folgezeit bildeten sich die Lymphknotenschwellungen langsam zurück; nach 12 Monaten waren nur noch kleine, etwas derbe Knötchen nachweisbar. Nach weiteren 18 Monaten war die KBR negativ und der SFT mit 1:256 positiv. Der Patient war völlig beschwerdefrei, und die Lymphknotenschwellungen waren verschwunden.



Epikrise: Es handelte sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose mit isoliertem Befall einiger Halslymphknoten, histologisch und serologisch verifiziert, bei der auf eine Behandlung verzichtet wurde. Dennoch bildeten sich die Lymphome zeitgerecht zurück und die Titer sanken auf latente Werte ab.

Insgesamt sahen wir 119 akute Erstinfektionen mit Lymphknotenbeteiligung, ausgezeichnet durch die Charakteristika Lymphknotenschwellung, Titeranstieg auf Werte von 1:16000 im SFT bzw. 1:40 in der KBR auf Toxoplasmose und darüberliegende Werte. Eine histologische Sicherung wurde von uns in diesen Fällen meist angestrebt, gelang jedoch keineswegs regelmäßig, da eine Vielzahl der Patienten den Eingriff im Hinblick auf ihre subjektive Beschwerdefreiheit ablehnten. In 42 Fällen wurden einer oder mehrere Lymphknoten excidiert und histologisch untersucht; dabei konnte in 34 Fällen die Diagnose der Lymphadenitis toxoplasmotica mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt und in den restlichen 8 Fällen zumindest der Verdacht auf Lymphknotentoxoplasmose geäußert werden. Es fand sich dabei im allgemeinen ein Bild des feingeweblichen Aufbaues, wie es von Piringer und Kuchinka erstmals beschrieben wurde: bei erhaltener Grobarchitektur ohne Nekrosen oder Verkäsungen sieht

man in den Marksträngen eine kleinherdige Epitheloidretikulumzellproliferation mit Übergreifen auf die Follikel. Die Reaktionszentren enthalten vermehrt Mitosen und sind vielfach erheblich vergrößert. In den Lymphsinus fallen ebenfalls gewucherte retikuläre Zellen auf. Die Kapsel weist meist eine unspezifische Perilymphadenitis auf.

Die Lokalisation der Lymphknoten war primär fast immer im Cervicalbereich. Nach abnehmender Häufigkeit geordnet etwa in folgender Reihenfolge: 1) im Kieferwinkel, 2) entlang des m. sternocleidomastoideus, 3) submandibular und submental, 4) nuchal, 5) supraclaviculär. Ein isolierter Befall axillärer oder inguinaler Lymphknotengruppen trat eigentlich nie auf; wenn diese befallen waren, dann meist gemeinsam mit Lymphknoten im Halsbereich; oder sie wurden im Zuge einer weiteren Aussaat mitergriffen. Die betroffenen Lymphknoten waren im allgemeinen höchstens walnußgroß, indolent (in seltenen Fällen allerdings etwas druckschmerzhaft), gut voneinander abgrenzbar, auf der Unterlage stets verschieblich und mit der bedeckenden Haut nie verwachsen; Einschmelzungen oder Fistelbildungen kamen nie vor.

Die Gesamtdauer der Lymphknotenschwellungen war bei den von uns beobachteten Fällen höchst unterschiedlich. Als Mittelwert bestanden sie 9,6 Monate, als Extremwerte jedoch 3 Wochen einerseits und mehr als 7 Jahre andererseits.

Als Infektionsquelle dominierte in unserem Untersuchungsgut der Genuß rohgenossener tierischer Lebensmittel wie Schabefleisch, Hackepeter etc., roher Milch, roher Eier, gefolgt von Kontakt mit Haustieren: Katzen, Hunden, Wellensittichen, Goldhamstern usw. Bei einigen unserer Patienten fand sich anamnestisch jedoch weder ein Hinweis auf Tierkontakt noch auf den Genuß roher Lebensmittel tierischer Herkunft; jedoch bleibt zu bedenken, daß auch der unwissentliche Kontakt mit Gegenständen, die durch Tiersekrete oder Exkremente verschmutzt waren, zur Ansteckung Anlaß geben könnte.

Fieber, bzw. subfebrile Temperaturen fanden sich keineswegs konstant, sondern nur in 17,6 % unserer Fälle. Es handelte

sich dabei meist um Temperaturen zwischen 37 und 38,5°C axillar. Die Dauer der Temperaturerhöhungen schwankte zwischen 2 - 3 Tagen und 4 - 6 Wochen; als Mittelwert ergaben sich ca. 8 Tage.

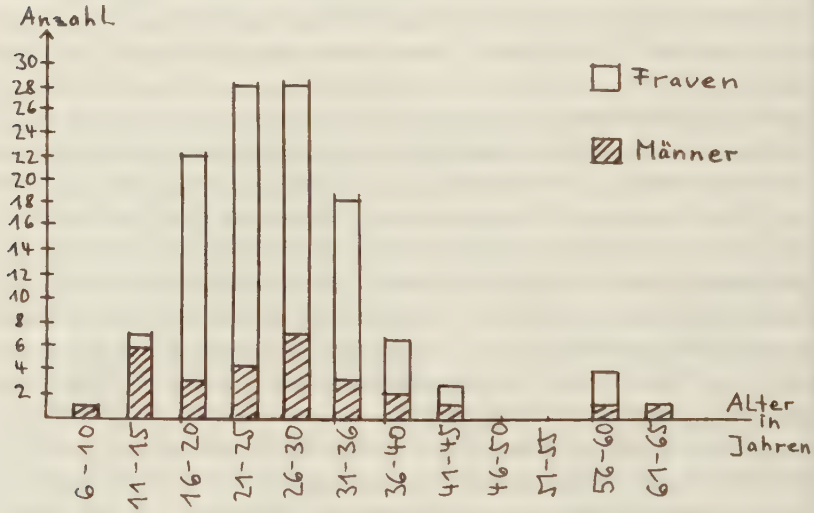
Bei 14 Patienten fiel im Blutbild eine relative Lymphocytose (bis zu 67 %) auf, und zwar im allgemeinen ca. 4 - 8 Wochen nach Infektionsbeginn und nur von relativ kurzer Dauer - etwa 7 - 21 Tage. Bei entsprechend kurzfristig anberaumten Blutbildkontrollen wäre die Zahl wahrscheinlich wesentlich höher geworden. Bei 9 Patienten zeigte sich im Differentialblutbild eine Monocytose (bis zu 29 %). Eine Eosinophilie, wie sie auch von Brennan et al. gesehen wurde, fanden wir nur in einem Falle. In drei Blutbildern fielen toxische Granulierungen der Leukocyten auf. Zwei Patienten hatten eine relative Lymphopenie.

Über Kopfschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, vermehrtes Schlafbedürfnis und Krankheitsgefühl klagten ca. 75 % der Befragten. Wird gezielt nach diesen Symptomen gefragt, so findet sich wohl bei beinahe jedem (auch jedem Gesunden) ein Hinweis auf das Vorliegen der einen oder anderen Symptomatik. Auffällig war jedenfalls, daß die Patienten häufig auch ohne Befragen angaben, daß seit Infektionsbeginn eine deutlich vermehrte Müdigkeit sie belästige und bei der Arbeit behindere, ihre durchschnittliche Schlaferfordernis sich bis um 2 und 3 Stunden erhöht habe, und daß bei Patienten, die vorher Kopfschmerzen nie gekannt hatten, plötzlich anfallsweise heftige Kopfschmerzattacken (vorzugsweise in Stirn- und Schlafengegend) aufgetreten seien. Diese Erscheinungen bleiben meist lange Zeit bestehen. Im allgemeinen überdauerten sie den Rückgang der Lymphknotenschwellungen um 2 - 4 Monate, um sich dann auch allmählich zurückzubilden. In Einzelfällen blieben sie allerdings auch über Jahre bestehen, unbeeinflußt von Titerhöhe und Therapie - trotz normaler Ergebnisse in Liquoruntersuchungen und EEG-Testungen; sie beeinflußten die Vitalität und allgemeine Lebensfreude beträchtlich. Intelligenzdefekte oder Meningitiden wurden von uns in keinem Fall einer akuten Lymphknotentoxoplasmose gesehen. Auch das früher so

häufig beschriebene kleinfleckige, maculo-papulöse Exanthem mit Aussparung von Hand- und Fußtellern wurde von uns nur in einem Falle gesehen und in zwei weiteren anamnestisch erfragt.

Extreme Titerhöhen (SFT 1:1000000 bzw. KBR 1:640) fanden wir bei insgesamt 16 Patienten - drei davon posttherapeutisch. Der weitere Verlauf dieser Erkrankungen zeigte aber, daß sie weder hinsichtlich des aktuellen Schweregrades der vorherrschenden Infektion noch hinsichtlich des weiteren Verlaufs und des endgültigen Ausgangs von denjenigen mit relativ niedrigen Titerspitzenwerten (SFT 1:16000, KBR 1:40) abwichen.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten mit einer akuten Lymphadenitis toxoplasmotica lag bei den Frauen bei 25,0 Jahren, bei den Männern bei 28,1 Jahren. Eine graphische Darstellung soll die Aufschlüsselung veranschaulichen.



Aus obenstehender Tabelle wird ersichtlich, daß 47,1 % der Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren zugehören, bzw. daß 80,7 % unserer Patienten im Alter zwischen 16 und 35 Jahren erkrankten. Im Vorschulalter und jenseits des 65. Lebensjah-

res scheint die akute Lymphknotentoxoplasmose zu den Seltenheiten zu gehören.
Rezidivierende Lymphknotenschwellungen sahen wir bei insgesamt 10 unserer Patienten. Bei der Besprechung der chronischen Toxoplasmosefälle soll darauf näher eingegangen werden.

Von den insgesamt 119 Patienten wurden 72 behandelt. 12 davon unterzogen sich einer ambulanten Therapie nach unseren Richtlinien bei ihrem Hausarzt, wenn entsprechende Kontrolluntersuchungen gewährleistet waren. Bei 47 Patienten wurde keine Therapie durchgeführt. Die Hauptgründe dafür waren: 1) so rasche Besserung der objektiven und subjektiven Symptome, daß auf eine Behandlung verzichtet werden konnte. 2) Ablehnung der Therapie; vor allen Dingen von Patienten, die sich subjektiv wenig oder gar nicht beeinträchtigt fühlten. 3) Ein Teil der Patienten zog es auch vor, sich regelmäßig ambulant kontrollieren zu lassen und erst bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sich einer Kur zu unterziehen. Da diese meist ausblieb, unterblieb auch die Therapie.
Die Behandlung wurde im wesentlichen gut vertragen; nur gelegentlich waren wir gezwungen, wegen eintretender Leukopenien vorfristig abzubrechen. Das Blutbild erholte sich dann innerhalb weniger Tage wieder. Mitunter störende Unverträglichkeitserscheinungen wie Nausea und Erbrechen konnten durch Gabe von Vomex A gut beeinflußt werden. Bei vier Patienten wurden zwei Behandlungen durchgeführt. Öfter als zweimal zu therapieren hielten wir nicht für sinnvoll, hatten wir doch Gelegenheit, Patienten zu beobachten, die außerhalb unseres Hauses vier-, fünf- und in einem Fall sogar siebenmal behandelt worden waren, ohne daß sich dabei nennenswerte weitere Beeinflussungen ihres Krankheitsbildes ergeben hätten.
Typischerweise verkleinerten sich die geschwollenen Lymphknoten unter der Behandlung etwas. Müdigkeit und Kopfschmerzen waren seltener und in geringerem Ausmaße beeinflußbar. Die Titer zeigten im Normalfall unter der Therapie einen Rückgang, um allerdings dann in einigen (7) Fällen posttherapeutisch noch einmal kurzfristig besonders hoch anzusteigen. Schließ-

lich sanken sie dann im Idealfall innerhalb der nächsten Monate auf latente Werte ab. Meist noch etwas früher waren im allgemeinen die Lymphknotenschwellungen völlig zurückgegangen. Nur Kopfschmerzen und Müdigkeit bestanden häufig noch längere Zeit nach Erreichen der latenten Titerwerte, um sich mitunter sogar erst im Verlaufe von Jahren zu verlieren.
Von den 72 Behandelten gingen 41 = 56,9 % in eine latente Toxoplasmose aus und verblieben auch bei jahrelanger Titerkontrolle unverändert auf Werten im SFT von 1:256 bei negativer KBR (seltenerweise blieb die KBR auch mit 1:5 niedrig positiv). In dieser Gruppe fanden sich auch keine Hinweise auf Restschäden oder fortbestehende Erkrankungszeichen und niemals Rezidive.
Bei 14 = 19,4 % Patienten mußte der Ausgang in eine chronische Toxoplasmose angenommen werden. Bei weiteren 4 = 5,6 % Patienten war eine chronische Toxoplasmose als wahrscheinlich anzusehen. Auf diese soll im folgenden noch einzeln eingegangen werden.
Bei 13 = 18,1 % Patienten ließ sich bis zum Abschluß dieser Arbeit noch keine sichere Einordnung treffen, weil entweder der Infektionstermin noch zu frisch und damit der Beobachtungszeitraum zu kurz war, oder weil aus technischen Gründen keine regelmäßigen Nachkontrollen möglich waren.
Völlig unbeeinflußt von der Therapie bezüglich Titerhöhe und Lymphknotenrückbildung schienen 11 Patienten = 15,3 % zu sein; 7 davon gehörten zur Gruppe derjenigen, die in eine chronische Toxoplasmose übergingen.
Unter den unbehandelten 47 Patienten fanden sich 30 Ausgänge in latente (63,8 %), 5 in fraglich chronische Toxoplasmose (10,6 %); bei 10 Patienten (21,3 %) gelang aus oben angeführten Gründen noch keine eindeutige Zuordnung.
Die Persistenzdauer der Lymphknotenschwellungen, soweit sie zeitlich erfaßt werden konnten, spiegelte einen gewissen Behandlungserfolg wieder. Eine graphische Darstellung der Lymphknotendauer der Behandelten und der Unbehandelten ließ wegen der starken Streuung der Einzelwerte zwar keinen eindeutigen

Trend erkennen, weshalb hier auf eine Wiedergabe verzichtet wurde. Jedoch ergaben statistische Mittelwertberechnungen bei den Behandelten einen Wert von 8,4 Monaten gegenüber 11,8 Monaten bei den Unbehandelten. Diese Differenz war ca. auf dem 2 % - Niveau signifikant; es handelte sich also mit ziemlicher Sicherheit um systematische Unterschiede. Ähnlich verhielt es sich mit der Zeit, die von den beiden Gruppen durchschnittlich benötigt wurde, um auf latente Titerkonstellationen im SFT und der KBR auf Toxoplasmose abzusinken. Sie betrug bei den Behandelten 12,6 gegenüber 16,1 Monaten bei den Unbehandelten.

Stärkere Gewichtsverluste, die in deutlichem zeitlichem Zusammenhang mit der Toxoplasmainfektion standen, konnten wir in 8 Fällen beobachten. Die Gewichtsverluste, deren Maximum im allgemeinen 8 - 10 Wochen post infectionem erreicht wurde, betrugen dabei zwischen 2,0 und 6,0 kg. Sie normalisierten sich in 7 Fällen innerhalb der nachsten 12 Monate wieder.

6 Patienten klagten über plötzlich aufgetretene Neigung zu unmotivierten Schweißausbrüchen, die besonders nachts auftraten, sich aber auch im Verlauf von sechs Monaten wieder verloren.

Diejenigen Fälle unserer Lymphknotentoxoplasmosen, die durch Beteiligung anderer Organe oder Schwangerschaften kompliziert wurden, sollen unter den jeweiligen Überschriften dargestellt werden; ebenso diejenigen, die chronisch wurden.

Toxoplasmosefälle mit Mitbeteiligung des ZNS

Faßt man unter dieser Überschrift alle cerebralen Symptome unserer Patienten zusammen, die insgesamt angegeben wurden, so kommt man auf die beachtliche Gesamtzahl von fast 80 Patienten. Das heißt, daß ungefähr jeder vierte, der unsere Toxoplasmoseambulanz aufsuchte, über so unbestimmte Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Apathie, vermehrtes Schlafbedürfnis, Konzentrationsschwäche, Nervosität, Schwindel, Übelkeit, Leistungsmangel etc. zu klagen hatte, wobei wir uns jedoch bereits auf die Fälle beschränkten, bei denen ein einigermaßen

glaubhafter Zusammenhang zwischen den geklagten Beschwerden und dem zeitlichen Ablauf der Toxoplasmainfektion bestand. Nicht unerhebliche Schwierigkeiten bereitete es jedoch, im Einzelfalle zu entscheiden, ob diese mehr oder weniger unspezifischen Erscheinungen tatsächlich in kausalem Zusammenhang mit einer durchgemachten oder noch floriden Toxoplasmainfektion stehen. Die Synopse von sorgfaltigen Titerverlaufsbeobachtungen, klinischen und Laboruntersuchungen, Beobachtung, zeitlichen Übereinstimmungen und Therapieerfolg kann Hinweis für die Wahrscheinlichkeit einer cerebralen Mitbeteiligung sein. Die Schilderung eines typischen Falles soll das veranschaulichen.

Fall 3) B. G. 28 Jahre männlich

Anfang Mai 68 erkrankte der damals 26jährige Elektriker aus völligem Wohlbefinden heraus plötzlich mit heftigen Kopfschmerzattacken, die er in das Hinterhaupt lokalisierte und deren Schmerzcharakter er mit "dumpf bohrend" angab. Gleichzeitig erlitt er haufig vorher ungekannte Ohnmachtsanfalle und Schwächezustände, verbunden mit heftigen Angstzustanden und Schweißausbrüchen. Er wurde schreckhaft und bekam häufig Herzsensationen ("anfallsartiges Herzjagen mit Herzstolpern") sowie vermehrt "Magenverstimmungen". Er verlor in zwei Wochen 4,5 kg Körpergewicht. Etwa zur gleichen Zeit trat erst links nuchal ein kirschgroßer Lymphknoten auf; in der Folgezeit bildete sich dann eine generalisierte Lymphknotenschwellung einschließlich der axillaren und inguinalen Gruppen aus.
Am 16. 6. suchte der Patient unsere Ambulanz auf. Die KBR auf Toxoplasmose war zu diesem Zeitpunkt auf 1:10, der SFT auf 1:16000 erhöht. Im Blutbild fand sich eine relative Lymphocytose von 43 %. Hepar, Lien, Pulmo, Cor und Abdomen waren klinisch o. B. Meningitische Zeichen waren nicht auslösbar. Das EKG und die Thorax-Röntgenaufnahme erbrachten keine Besonderheiten.
Am 4. 7. wurde er zur stationären Toxoplasmosekur aufgenommen. Die Titerwerte lagen nun bei 1:160 in der KBR auf Toxoplasmose und 1:256000 im SFT; der Intradermaltest fiel noch

negativ aus. Laborwerte:Hb 18,4 g%; Ery 5,72 Mio; Hb_E 31,8γγ; Leuko 5300/mm^3 - Stab 3, Segm 51, Eo 1, Baso 1, Lympho 43, Mono 1 -; Thromb 130000/mm^3; BSG 3/10; SGOT 8 mU; SGPT 7 mU; Bili 0,34 mg%; Sternalmarksausstrich und Leberblindpunktat unauffällig.

Unter der Kur, die gut vertragen wurde, bildeten sich die Lymphknotenschwellungen etwas zurück; die subjektiven Beeinträchtigungen bleiben unbeeinflußt. Bei Abschluß der Behandlung fiel der Intradermaltest positiv aus. Die KBR auf Toxoplasmose lag bei 1:40 und der SFT bei 1:64000. Wegen der anhaltenden Kopfschmerzen wurde ein EEG angefertigt; dabei zeigte sich eine fragliche Herdschädigung rechts frontal und zentral.

Ein excidierter Lymphknoten wies in der histologischen Untersuchung alle Anzeichen einer reaktiven Abwandlung im Sinne einer Lymphadenopathia toxoplasmotica auf. Außerdem fanden sich Terminalkolonien von Toxoplasmen.

Am 16. 9. kam der Patient zur Kontrolluntersuchung. Er klagte nun über starke Müdigkeit und immer noch anhaltende Kopfschmerzen. Im Gegensatz zu vorher müsse er jetzt 1,5 Stunden mehr schlafen; außerdem fühle er sich stark leistungs- und konzentrationsgemindert.

Im Dezember 68 fanden sich noch unverändert generalisierte Lymphknoten. Kopfschmerz und Müdigkeit waren etwas gebessert trotz Titeranstieg auf 1:160 in der KBR auf Toxoplasmose und 1:1000000 im SFT.

Als wir den Patienten zuletzt im September 69 sahen, war er bei völligem Wohlbefinden; Müdigkeit, Kopfschmerzen und Lymphknotenschwellungen bestanden nicht mehr. Die Titer waren auf 1:10 und 1:1000 abgesunken.

Epikrise: Es handelte sich um eine akute, histologisch und serologisch verifizierte Lymphknotentoxoplasmose, die durch eine Encephalitis toxoplasmotica kompliziert wurde. Die Therapie brachte nur unwesentliche Besserung. Vier Monate später fand sich eine erhebliche Titersteigerung ohne erkennbares Organrezidiv. Schließlich ging sie in eine latente Toxoplas-

mose aus.

Ähnlich eindeutige Zusammenhänge fanden sich bei 40 unserer Patienten. 35 von ihnen hatten gleichzeitig eine akute Lymphadenopathie, d. h., 29,4 % unserer Fälle mit akuter Lymphadenitis waren durch cerebrale Mitbeteiligung gekennzeichnet bzw. wiesen psychische Störungen auf. Nur 5 unserer Patienten hatten hohe Titer und cerebrale Symptome ohne Lymphknotenschwellungen.
Von diesen 40 entzogen sich nur drei der Behandlung. 16 jedoch wurden zwei- oder mehrmals behandelt. Dennoch gingen immerhin 12 von ihnen in eine chronische Toxoplasmose aus.
In abnehmender Häufigkeit fanden sich folgende Symptome: Kopfschmerzen in Kombination mit Müdigkeit bei 22, Kopfschmerzen oder Müdigkeit isoliert in je 9 Fällen. Vertigo (nie isoliert) in 6 Fällen. Leistungsknick in 7 Fällen. Persönlichkeitsveränderungen in 3 Fällen. Paresen in 2 Fällen. Je ein Fall von Paraesthesie (multipel an den Extremitäten), Krämpfen (vom Jackson-Typ) und Nystagmus.
Der Behandlungserfolg, gemessen an subjektiven Kriterien, vermochte hier nicht so zu überzeugen. In den meisten Fällen bestanden Kopfschmerzen und Müdigkeit noch lange Zeit über die Behandlung hinaus und überdauerten im allgemeinen auch den Rückgang der Lymphknotenschwellungen noch um einige Monate, um sich dann ganz allmählich zu normalisieren.
Vor ungleich größere Schwierigkeiten sahen wir uns bei denjenigen Patienten gestellt, die unsere Ambulanz aufsuchten, da der behandelnde Arzt niedrige oder mittlere Titerkonstellationen ermittelt hatte und gleichzeitig Beschwerden oft der diffusesten Art vorlagen. Auf Grund der serologischen Ergebnisse konnte es sich dabei handeln um 1) eine frische, kürzlich erst acquirierte Toxoplasmose, 2) eine alte symptomlose, latente Toxoplasmose trotz positiver KBR auf Toxoplasmose, also um sogenannte Immuntiter, 3) eine gerade abklingende akute Infektion mit noch bestehender Restsymptomatik, 4) eine chronische, immer wieder rezidivierende Toxoplasmose. Längerfristige Beobachtungen ermöglichen es, zumindest die unter 1)

und 3) aufgeführten Patienten mit einiger Sicherheit einzuordnen. Dies ist keinesfalls nur von akademischem Interesse, denn unsere Bestrebungen sollten darauf gerichtet sein, akute Toxoplasmainfektionen möglichst frühzeitig einer Behandlung entgegenzuführen, da mit der Rechtzeitigkeit der Behandlungserfolg wächst.

Ein zur Zeit noch sehr schwierig zu lösendes Problem stellt die sichere Unterscheidung zwischen chronischen und latenten Toxoplasmosen dar. Wenn es auch so zu sein scheint, als ob chronische Toxoplasmosen durch Titer und Organrezidive ausgezeichnet werden, so kann doch nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß es auch einmal fortschwelende Organprozesse geben mag, die nicht in signifikanten Titersteigerungen ihren erkennbaren Ausdruck finden.

Bedenklich scheint uns aber das Vorgehen mancher Kollegen zu sein, jede differentialdiagnostisch nicht weiter geklärte Erkrankung, die mit niedrigen oder mittleren Titern einhergeht, als toxoplasmabedingt zu deklarieren. Oft allerdings mag es wohl auch so sein, daß der Arzt dem Drängen seines Patienten, der über unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen etc. zu klagen hat, nachgibt und auf seiner Suche früher oder spater auf positive Toxoplasmosetiter trifft, die sich als ultima ratio eines Erklärungsversuches geradezu anbieten. Wir sahen jedenfalls bei unseren Patienten eine Vielzahl, die häufig wegen Toxoplasmose ambulant behandelt worden waren, obwohl sie keinerlei Symptomatik zeigten, die für Toxoplasmose typisch ist, und obwohl die Titer ständig so niedrig positiv waren, wie es einer alten latenten Toxoplasmainfektion entspricht. Hier half mitunter schon ein klärendes Gespräch und eine umfassende Information der Patienten und ihres behandelnden Arztes, um sie von ihrer "unheilbaren" Toxoplasmose zu befreien. In vier Fällen waren die Patienten monate-, in einem Fall sogar 1,5 Jahre lang nur wegen latenter Toxoplasmosetiter arbeitsunfahig geschrieben worden. Mitunter allerdings waren die Patienten, vorzugsweise hypochondrische Charaktere, so auf ihre Toxoplasmosekrankheit fixiert, daß es nicht geringe Mühe kostete, sie von der Harmlosigkeit ihres

Immuntiters zu überzeugen.
Es fiel uns auf, daß 15 unserer Patienten (ca. 5 % unseres Gesamtpatientengutes) an akuten oder chronischen Beeintrachtigungen der Funktionen des Innenohres litten. Es handelte sich dabei im einzelnen um:

3mal Schallempfindungsschwerhörigkeit in Kombination mit Ohrgeräuschen bei mittleren oder niedrigen Titern auf Toxoplasmose

1mal Schallempfindungsschwerhörigkeit mit Nystagmus bei mittleren Toxoplasmosetitern

4mal Schallempfindungsstörungen isoliert bei mittleren Toxoplasmosetitern

2mal Ohrgeräusche isoliert mit mittleren bzw. niedrigen Toxoplasmosetitern

1mal Gleichgewichtsstörungen mit Schwerhorigkeit bei niedrigen Toxoplasmosetitern

1mal Innenohrschwerhörigkeit bei akuter Lymphknotentoxoplasmose

1mal akuter Hörverlust mit hohen Toxoplasmosetitern

Im folgenden soll ein Fall dargestellt werden, der sich durch ein auffälliges zeitliches Zusammentreffen auszeichnet.

Fall 4) L. E. 32 Jahre männlich

Am 1. 3. 68 trat bei dem damals 30jahrigen Industriekaufmann ohne Prodromi bei sonstigem Wohlbefinden aus voller Gesundheit heraus ein akuter Hörsturz des rechten Ohres auf. Da gleichzeitig erbsgroße Lymphome axillär und submandibular palpabel waren, wurden die Toxoplasmosetiter bestimmt. Dabei ergab sich im SFT ein Wert von 1:256000 und in der KBR auf Toxoplasmose von 1:80. Die BSG war mit 28/47 beschleunigt. Das Blutbild war normgerecht. Alle anderen Untersuchungen wie EKG, Röntgen, Leberwerte usw. lagen sämtlich im Normbereich. Der Patient wurde initial mit Stellatumblockaden und Niconiacidinfusionen therapiert; diese besserten das Hörvermögen auf 5 m Umgangssprache.
Am 26. 3. begann er eine dreiwöchige Toxoplasmosekur, die gut vertragen wurde. Bei Kurbeginn lagen die Titer noch bei 1:20

und 1:64000; nach Abschluß bei 1:20 und 1:4000.
Am 23. 9. stellte sich der Patient wieder vor. Er war subjektiv beschwerdefrei. Cervical und axillär ließen sich noch einige kleine Lymphome palpieren. Im Blutbild fiel eine Monocytose von 19 % auf. Der SFT lag nun bei 1:1000, die KBR auf Toxoplasmose bei 1:10.
Bei einer Kontrolluntersuchung am 7. 10. 69 war das Befinden unverändert gut. Lymphknotenschwellungen waren nicht mehr feststellbar. Die KBR auf Toxoplasmose lag bei 1:5, der SFT bei 1:1000.

Die Abdominaltoxoplasmose in unserem Untersuchungsgut

Wir wollen an dieser Stelle auf eine detaillierte Besprechung sowie auf die Vorstellung eines typischen Falles verzichten und uns auf eine summarische Zusammenfassung beschränken, da im nachfolgenden Kapitel über die chronische Toxoplasmose fast die Hälfte dieser Fälle ausführlich erläutert wird.
Insgesamt klagten 30 unserer Patienten, also rund 10 % unseres Gesamtpatientengutes, über gleichzeitige Beschwerden im Abdominalbereich. 27 von ihnen hatten, zumeist initial, hohe Begleittoxoplasmosetiter. Es dominierten Hepatopathien (15 Patienten) mit Symptomen wie Hepatomegalie, Druck- und Spannungsschmerz im rechten Oberbauch, Verdauungsbeschwerden, Subikterus, Gewichtsverlust, Diarrhoen, fauliges Aufstoßen usw. In fünf Fällen fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung eines Leberstanzzylinders eine interstitielle Hepatitis, in zwei Fällen eine Leberverfettung und in einem Fall eine Cholangiolitis und trübe Schwellung. Vier Leberblindpunktate waren unauffällig. Der Serumbilirubinspiegel war in den meisten Fällen gar nicht oder nur geringfügig erhöht. Die Leberwerte, insbesondere die Transaminasenaktivitäten, zeigten keine besonderen Abweichungen von der Norm.
Viermal bestand eine leichte bis mittelschwere normochrome Anämie; zweimal fiel eine Thrombopenie auf.
Bei sechs Patienten fanden wir einen diffusen Druckschmerz im Mittel- und Unterbauch, der sich oft auf die Appendixgegend lokalisieren ließ. Möglicherweise handelte es sich hierbei um

Mitbeteiligung von Mesenteriallymphknoten.
Unspezifische Symptome wie Nausea, Erbrechen, gastritische Reizzustande und Diarrhoen fanden sich, zumindest kurzfristig, bei 22 unserer 30 Patienten, doch waren diese Zustände nie von langer Dauer.
Insgesamt 14 unserer 30 Patienten mit abdominellen Beschwerden gingen in eine chronische Toxoplasmose aus.

Herz- und Lungentoxoplasmose

Eine eindeutige interstitielle Myocarditis fand sich weder klinisch noch elektrocardiographisch bei einem der von uns beobachteten Patienten. Drei Patienten klagten über unbestimmte Herzsensationen; doch handelte es sich hier wohl mehr um vegetative Dysregulationen; es ließ sich jedenfalls im EKG kein krankhafter Befund erheben, und die Beschwerden waren nur von kurzer Dauer.
Bei drei Patienten trat zu Beginn einer akuten Lymphknotentoxoplasmose flüchtig eine leichte interstitielle Pneumonie auf, doch war zu diesem Zeitpunkt die Diagnose Toxoplasmose noch in keinem Fall serologisch gesichert. Eine Patientin hatte eine leichte Pleuritis sicca. Auch hier muß offenbleiben, ob es sich dabei tatsächlich um einen Toxoplasmabefall der Lunge handelte.

Toxoplasmose mit Befall des Auges

12 unserer Patienten hatten eine Mitbeteiligung des Auges; davon waren 7 Männer und 5 Frauen (8,5 % der insgesamt männlichen und 2,3 % der insgesamt weiblichen Patienten). Das Durchschnittsalter lag mit 36,7 Jahren um rund 10 Jahre höher als bei der akuten Lymphknotentoxoplasmose.
Von diesen 12 hatten:

- 7 eine Retinitis centralis bzw. exsudativa
- 3 eine Chorioretinitis
- 1 eine Ablatio retinae
- 1 eine Glaskörpertrübung

Bei den letztgenannten beiden Patienten hatten wir allerdings

einige Zweifel an dem gesicherten kausalgenetischen Zusammenhang.

10 Patienten schwankten zwischen mittleren und niedrigen Titern, zwei zwischen hohen und mittleren. Ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen einer frischen Infektion und einer akuten Retinitis fand sich nie. Meist lag die akute vorausgegangene Lymphknotentoxoplasmose bereits Jahre zurück.

Alle Fälle zeigten eine hohe Rezidivneigung, wobei oft das bislang gesunde Auge vom Rezidiv betroffen wurde. Eine eindeutige Mitreaktion der Serumantikörper auf eine erneute Exacerbation ließ sich nicht finden, jedoch ist dies nach neueren Untersuchungen (Remky) auch gar nicht zu erwarten. Auffallend schien aber, daß bis auf eine Ausnahme hier keine Titerkonstellationen vorlagen, wie man sie bei latenter Toxoplasmose zu finden gewohnt ist, nämlich eine negative KBR bei gleichzeitig niedrigen Serumkonzentrationen im SFT (bis 1:256), sondern daß hier KBR und SFT langdauernd, oft über Jahre hinweg, in unterschiedlichen Höhen positiv blieben.

Behandelt wurden 8 der 12 Patienten in üblicher Weise. Es gelang jedoch nicht, einen gesicherten Therapieerfolg zu konstatieren, sahen wir doch bisher in vier Fällen posttherapeutisch Rezidive. Mit zunehmender Beobachtungsdauer steht sogar eine noch höhere Rezidivzahl zu befürchten. Als bezeichnend dafür mag der nachfolgende Fall angesehen werden.

Fall 5) H. K. 31 Jahre männlich

Im Februar 64 bemerkte der damals 27jährige Patient eine Minderung der Sehleistung und Trübung der Sehschärfe des rechten Auges. Eine Titerbestimmung ergab am 6. 2. 64 folgende Werte: KBR auf Toxoplasmose 1:20, SFT 1:1000. Außerdem fühlte sich der Patient krank und abgeschlagen und klagte über Stirnkopfschmerzen. Eine akute Lymphadenitis war weder anamnestisch zu erfragen, noch bestand zum Zeitpunkt der damaligen Durchuntersuchung ein Hinweis auf Toxoplasmosebefall dieser oder anderer Organe. Die Ergebnisse von Blutbild, Leberwerten, BSG, Thoraxdurchleuchtung, EKG etc. lagen sämtlich im Normbereich.

Im März 64 unterzog sich der Patient einer stationaren To-

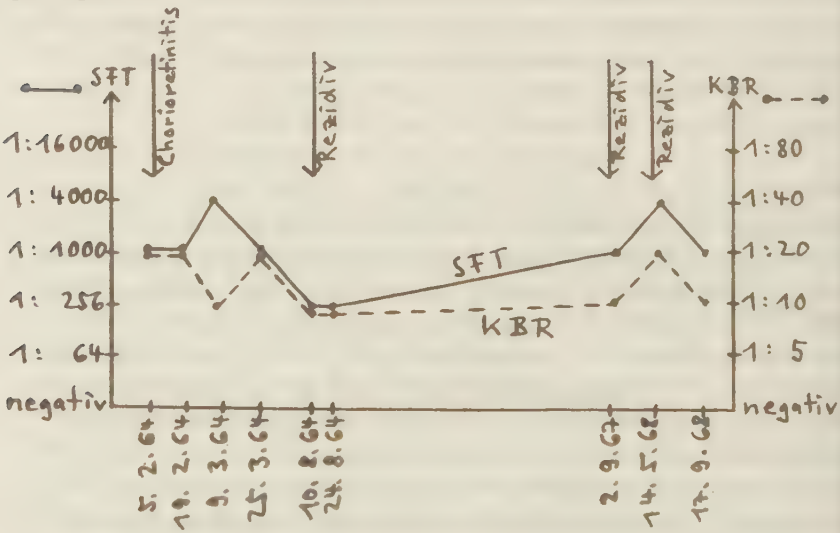
xoplasmosekur, die zu einer geringen Verbesserung der Augenbeschwerden bei unverändert bestehenden Kopfschmerzen führte.

Im August 64 kam er erneut zur stationären Aufnahme wegen einer nun aufgetretenen akuten Chorioretinitis des linken Auges. Die Serologie ergab jetzt 1:10 und 1:256.

Am 2. 9. 67 suchte der Patient unsere Ambulanz wegen eines wiederum aufgetretenen Rezidivs des linken Auges auf. Das zentrale Sehvermögen des rechten Auges war fast völlig aufgehoben, am linken Auge fanden sich periphere Gesichtsfeldausfälle. Er klagte über hafige Kopfschmerzen, außerordentlich rasche Ermüdbarkeit und allgemeines Krankheitsgefühl. In der linken Axilla ließ sich ein indolenter, ca. kirschgroßer Lymphknoten palpieren. Die KBR auf Toxoplasmose betrug 1:10, der SFT 1:256.

Im Mai 68 trat ein neuer Schub links auf bei einer KBR auf Toxoplasmose von 1:20 und einem SFT von 1:4000.

Bei einer Kontrolluntersuchung im September 68 war der Patient bis auf seine Sehleistungsverminderung völlig symptomlos; über Kopfschmerzen und Müdigkeit wurde zur Zeit nicht geklagt.



Toxoplasmose und Abort

Von unseren 220 weiblichen Patienten hatten 33 = 15 % ein- oder mehrfache Aborte in ihrer Anamnese.

Es hatten:	1 Abort	-	20 Frauen
	2 Aborte	-	7 Frauen
	3 Aborte	-	3 Frauen
	4 Aborte	-	2 Frauen
	5 Aborte	-	1 Frau

Die Titerverteilung in den Gruppen mit ein- bzw. mehrfachen Aborten weicht nicht wesentlich voneinander ab.
Bei zwei Patientinnen gelang der Nachweis von Toxoplasmen in der Placenta bzw. in der Frucht im Robert-Koch-Institut.
Von den 33 Patientinnen hatten vier niedrige, 20 mittlere und 9 hohe Werte in der KBR auf Toxoplasmose und im SFT. 15 wurden einer Therapie zugeführt; doch ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz, um den Therapieerfolg bezüglich künftiger Schwangerschaften bereits ablesen zu können.
Bemerkenswert schien uns nachfolgender Fall zu sein.

Fall 6) F. W. 40 Jahre weiblich

Zur Anamnese gab die Patientin an, seit 61 eine zunehmende Sehschwäche des rechten Auges zu bemerken; 62 habe sie einen Spontanabort mens VI gehabt; am 10. 3. 66 Spontanabstoßung eines Abortus completus mens V - VI. Die Placenta wurde im Robert-Koch-Institut untersucht - es fanden sich weder Toxoplasmen noch fluoreszierende Antikörper. Im Juni 66 erkrankte sie mit Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und kirschkerngroßen cervicalen Lymphknotenschwellungen, suchte jedoch keinen Arzt auf. Seitdem klagte sie über anhaltende Kopfschmerzen und rezidivierende subfebrile Fieberschübe; außerdem nahm sie 3 kg an Gewicht ab und hatte häufig Schmerzen im rechten Oberbauch. Am 17. 4. 67 kam die Patientin erneut zur Aufnahme wegen eines Abortus incipiens mens IV. Diesmal gelang es, im Curettagematerial in Placentarteilen Toxoplasmen im Tierversuch nachzuweisen. Im Placentarblut war der SFT mit 1:256 positiv. Im Blutserum fiel die KBR auf Toxoplasmose negativ und der SFT

mit 1:64 positiv aus.
Im April 67 unterzog sie sich einer Behandlung mit Daraprim und Durenat.
Am 12. 10. 67 kam sie zur Kontrolluntersuchung: es bestanden keine Lymphknotenschwellungen mehr, alle klinischen Untersuchungen fielen normgerecht aus, die KBR auf Toxoplasmose war negativ, der SFT mit 1:16 schwach positiv.
Bei einer Wiedervorstellung am 26. 3. 68 klagte die Patientin noch immer über anhaltendes Krankheitsgefühl, Hinterhauptskopfschmerzen und Schwindel; jedoch waren jetzt sowohl die KBR auf Toxoplasmose als auch der SFT negativ.
Epikrise: Es handelte sich um eine Patientin mit zwei Aborten in der Anamnese und einem dritten Abort, in dessen Material Toxoplasmen nachgewiesen werden konnten bei Titerkonstellationen, die für eine alte latente Toxoplasmose sprechen. Nach Verlauf eines Jahres fielen posttherapeutisch beide serologischen Werte völlig negativ aus trotz fortdauernder Symptome, wie sie häufig bei chronischer Toxoplasmose gesehen werden können.

Toxoplasmose und Schwangerschaft

33 Frauen suchten unsere Ambulanz auf mit Fragestellungen, die im Zusammenhang mit einer bestehenden Schwangerschaft und positiven serologischen Befunden auftraten. In 23 Fällen handelte es sich dabei um alte latente Toxoplasmainfektionen ohne klinische Aktivitätszeichen mit niedrigen oder mittleren Toxoplasmosetitern. Überall dort, wo wir daran den geringsten Zweifel hegten, rieten wir dennoch zur Behandlung. In 10 Fällen führten wir daher eine Therapie in üblicher Weise durch. Soweit wir diese Patientinnen weiter beobachten konnten, beendeten sie mit einer Ausnahme ihre Schwangerschaft normal. Ein connatal toxoplasmotisch infiziertes oder geschädigtes Kind wurde in dieser Gruppe nicht gesehen. Nur eine Frau erlitt einen Abort im VI. Monat, über dessen Ursache nichts bekannt ist, da die Frucht nicht untersucht wurde.
Die restlichen 10 Patientinnen hatten hohe Toxoplasmosetiter,

häufig verbunden mit akuter Toxoplasmosesymptomatik. Drei von ihnen kamen im Anschluß an die Geburt eines Kindes, das toxoplasmosegeschädigt war, und unterzogen sich einer Behandlung. Während 5 der restlichen 7 Patientinnen mit akuter Toxoplasmose nach durchgeführter Therapie ungeschädigte Kinder gebaren, vermochte die Behandlung in zwei Fällen dennoch die intrauterine Infektionsgefährdung nicht auszuschalten. Sie sollen im folgenden dargestellt werden.

Fall 7) E. H. 30 Jahre weiblich

Zur alten Anamnese ist bekannt, daß die Patientin 1964 ein Kind mit spina bifida zur Welt gebracht hatte.

Am 27. 7. 67 suchte sie unsere Ambulanz auf mit der Bitte um Vorsorgeuntersuchung, da sie im VI. Monat schwanger sei. Sie gab an, daß sie seit dem dritten Schwangerschaftsmonat über starke Kopfschmerzen und Müdigkeit zu klagen habe. Lymphknotenschwellungen habe sie nie bemerkt. Die Durchuntersuchung erbrachte keine Auffälligkeiten Jedoch fiel die KBR auf Toxoplasmose mit 1:40 und der SFT mit 1:64000 hoch positiv aus.

Am 11. 8. wurde sie zur Behandlung stationär aufgenommen. Die KBR auf Toxoplasmose lag nun bei 1:80 und der SFT bei 1:4000. Die Therapie mußte am 10. Behandlungstag für zwei Tage unterbrochen werden wegen einer aufgetretenen Leukopenie von 1800/mm^3 bei relativer Lymphocytose von 69 %. Interkurrent traten appendicitische Beschwerden im rechten Unterbauch auf; ein chirurgischer und gynäkologischer Konsiliarius verneinten jedoch das Vorliegen einer Appendicitis oder Adnexitis. Alle Laborwerte fielen nun normgerecht aus, ebenso die klinischen Routineuntersuchungen. Bei der Entlassung fühlte sich die Patientin gebessert. Die KBR auf Toxoplasmose war auf 1:5 abgesunken, der SFT mit 1:4000 unverändert.

Am 26. 9. sahen wir die Patientin zuletzt zur Titerkontrolle: KBR auf Toxoplasmose 1:20, SFT 1:16000; anschließend verlegte sie ihren Wohnsitz nach Westdeutschland. Von dort erreichte uns die Nachricht, daß sie am 13. 11. 67 ein Kind mit einer connatalen floriden Toxoplasmose geboren habe, mit einem Ikterus von 17,9 mg% Bilirubin im Serum und Toxoplasmosetitern

von 1:80 in der KBR und 1:4000 im SFT. Veränderungen im Schädelröntgenbild, im EEG und am Augenhintergrund ließen sich nicht nachweisen. Nach erfolgter Behandlung hatte der Säugling Titerwerte von 1:40 und 1:16000, schien jedoch nicht encephalitisch geschädigt. Im Liquor wurde leider nur eine Bestimmung der KBR auf Toxoplasmose durchgeführt. Diese ist, Literaturangaben zufolge (Kocher, Kaeser und Wurmser), immer negativ - so auch hier.

Epikrise: Es handelte sich um das zeitliche Zusammentreffen von hohen Serumantikörpern gegen Toxoplasmose mit Verdacht auf frisch acquirierte Toxoplasmainfektion ca. im dritten Schwangerschaftsmonat. Trotz Behandlung im 7. Monat fand sich bei dem Neugeborenen eine Hyperbilirubinämie mit hohen Serumtitern, die noch anstiegen, als Hinweis auf eine connatale Toxoplasmose.

Fall 8) W. V. 38 Jahre weiblich

Die Patientin, die zwei gesunde Kinder im Alter von 8 und 10 Jahren hatte, stellte im März 67 eine fast pflaumengroße, indolente Lymphknotenschwellung links nuchal sowie weitere erbsgroße Lymphome rechts occipital und submandibular fest. Im Mai wurde anläßlich einer Gravidität mens VI - VII routinemäßig eine serologische Titerkontrolle durchgeführt, die mit SFT 1:4000 und KBR negativ auf eine beginnende Toxoplasmose hindeutete.

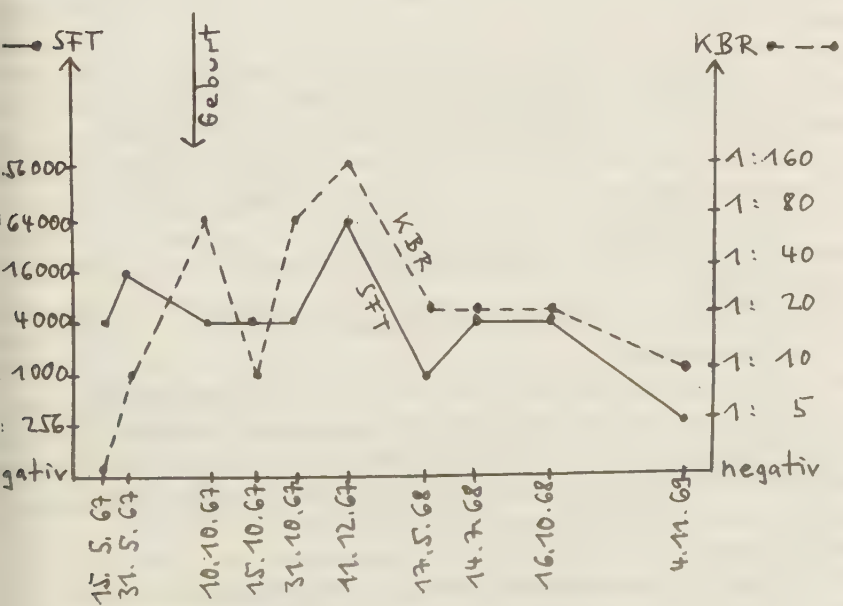
Am 29. 5. begann die Patientin eine stationäre Behandlung mit Daraprim und Durenat; die Titerwerte waren nun auf KBR 1:10 und SFT 1:16000 angestiegen. Die Patientin war sonst subjektiv und objektiv völlig beschwerdefrei: auch die klinischen Untersuchungen ergaben keine Normabweichungen.

Am 3. 9. wurde die Patientin von einem Mädchen entbunden, bei dem sich intracerebrale Verkalkungsherde, pathologische Liquorbefunde und positive Toxoplasmosetiter fanden. Hinweise auf Chorioretinitis oder Hydrocephalus ergaben sich nicht. Im Liquor war der Eiweißgehalt auf 121,5 mg% erhöht bei einer Gesamtzellzahl von 110/3 Zellen. Der SFT fiel im Liquor mit

:16 schwach positiv aus, die KBR auf Toxoplasmose war negativ; SFT im Nabelblut mit 1:32 ebenfalls positiv; im Serum des Mädchens SFT 1:4000, KBR 1:20.

Intensive Behandlung des Neugeborenen mit Daraprim, Madribon und Chloromycetin führte am 24. 10. 67 zur Besserung aller Werte: SFT 1:1000, KBR auf Toxoplasmose 1:5, im Liquor 22/3 Zellen und 104,5 mg% Eiweiß. Seitdem entwickelt sich der Säugling norm- und altersgerecht, wurde jedoch im April 68 wegen erneuten Titeranstiegs nochmals behandelt. Am 9. 7. 68 lagen die Titerwerte des Kindes bei 1:20 und 1:16000 und am 11. 10. bei 1:80 und 1:64000.

Die Patientin stellte sich in unregelmäßigen Zeitabständen in unserer Ambulanz vor. Sie war jeweils trotz schwankend hoher und mittlerer Titer völlig beschwerdefrei, und auch Lymphknotenschwellungen ließen sich nicht mehr nachweisen.



Epikrise: Es handelte sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, die im ca. 4. Monat einer bestehenden Schwangerschaft frisch acquiriert wurde und trotz Behandlung zur Geburt eines Kindes mit Encephalitis toxoplasmotica und intracerebralen Verkalkungen führte.

Die Tatsache, daß es in beiden Fällen nur zu einer geringen Manifestation der Erkrankung ohne stärkere Folgeerscheinung kam (beide Kinder entwickelten sich in der Folgezeit norm- und altersgerecht), läßt Raum für die Mutmaßung, daß es sich hier um ein relatives Therapieergebnis gehandelt haben könnte.

Chronische Toxoplasmosefalle in unserer Ambulanz

Es handelt sich hierbei um 27 Patienten - also ca. 10 % der insgesamt beobachteten Toxoplasmosefälle. Von diesen waren 10 männlichen und 17 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag hier mit 30,7 Jahren erwartungsgemäß um ca. 4 Jahre höher.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug ca. 4 Jahre.

Alle 27 beobachteten Patienten hatten einmalig, die meisten sogar mehrmalig Lymphknotenschwellungen. Bei 10 von ihnen wurde ein Lymphknoten excidiert und histologisch untersucht; in allen Fällen ergab sich die Verdachtsdiagnose Lymphadenitis toxoplasmotica.

Rezidivierend subfebrile Temperaturschübe wurden von 11 Patienten angegeben.

18 hatten eine cerebrale Mitbeteiligung mit teilweise erheblichen Beschwerden.

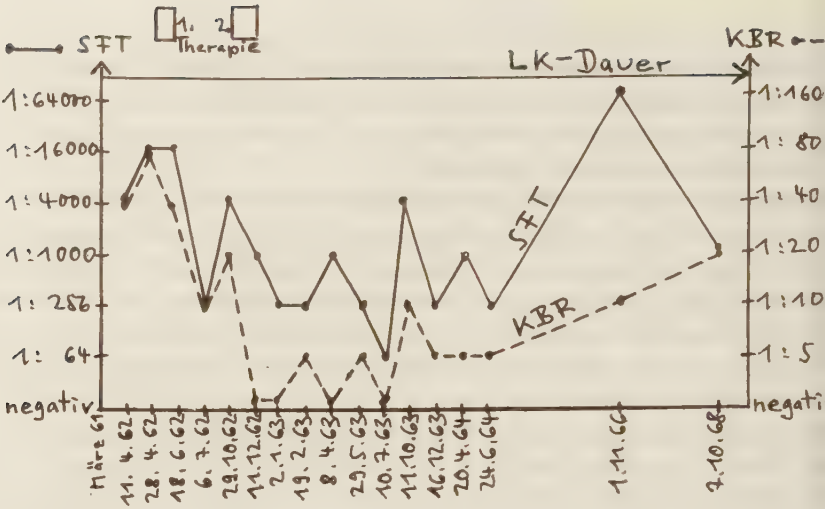
Bei 12 Patienten bestanden gleichzeitig abdominale Symptome.

Bis auf drei wurden alle ein- oder mehrmalig behandelt. Der Therapieerfolg war hier im allgemeinen schwächer und vermochte weitere Rezidive nicht zu verhindern; vielfach war auch überhaupt kein therapeutischer Erfolg ersichtlich.

Da die Frage, ob es überhaupt eine chronische oder rezidivierende Toxoplasmoseerkrankung gibt, bis heute noch umstritten ist, sollen die nachfolgend dargestellten 15 Fälle für sich selbst sprechen.

all 9) D. H. 23 Jahre weiblich

m März 61 trat bei der damals 15jährigen Schülerin links
xillär ein Lymphom auf, das am 27. 3. excidiert und histolo-
isch untersucht wurde. Das Ergebnis ließ am ehesten an eine
ymphknotentoxoplasmose denken.
achdem am 24. 4. 62 die serologische Untersuchung auf Toxo-
lasmose positive mittlere Werte ergab und bei der Patientin
eneralisierte Lymphknotenschwellungen gefunden wurden, unter-
og sie sich im Mai 62 einer stationären Behandlung bei uns
it insgesamt 375 g Daraprim, 128 g Solu-Supronal und 12 g
etracyclin. Bis auf Kopfschmerzen und multiple Lymphome axil-
är und cervical fand sich kein weiterer krankhafter Befund:
eber und Milz waren nicht palpabel, das Blutbild bis auf ei-
ige Lymphoidzellen unauffällig, Thorax-Röntgen und EKG o. B.
er Toxoplasmin-Hauttest fiel positiv aus. Unter der Behand-
ung verkleinerten sich die Lymphome zwar etwas und die Titer
anken gering ab, nahmen jedoch nach kurzer Zeit jeweils wie-
er zu.
Im Dezember 62 ließ sich die Patientin erneut behandeln, da
unverändert Lymphknotenschwellungen beidseits submandibular
ei positiven Titerwerten bestanden. Diesmal führte die Kur
u keiner Beeinflussung der Lymphome, jedoch zu einer vorüber-
ehenden Titersenkung.
In den folgenden sechs Jahren bestanden immer Lymphknoten-
chwellungen wechselnder Größe und Lokalisation. Auch traten
ei der Patientin gehäuft Kopfschmerzattacken, oft verbunden
it subfebrilen Temperaturen, Benommenheit und Schweißausbrü-
hen auf.
Im November 67 wurden röntgenologisch intracerebrale Verkal-
ungsherde festgestellt.
Bei der letzten ambulanten Vorstellung am 7. 10. 68 bestanden
eidseits cervical etwas derbe, indolente, gut verschiebliche
Lymphome bei mittleren Toxoplasmosetiterwerten.



Epikrise: Es handelte sich um eine seit mehr als sieben Jahren bestehende Lymphknotentoxoplasmose mit wechselnd hohen Titern und cerebraler Beteiligung, die durch Therapieversuche nur vorübergehend zu beeinflussen war. Nach sechsjähriger Dauer fanden sich intracerebrale Verkalkungsherde, von denen angenommen werden kann, daß sie sich auf dem Boden einer chronischen Toxoplasmoseencephalitis entwickelt haben.

Fall 10) G. H. J. 17 Jahre männlich

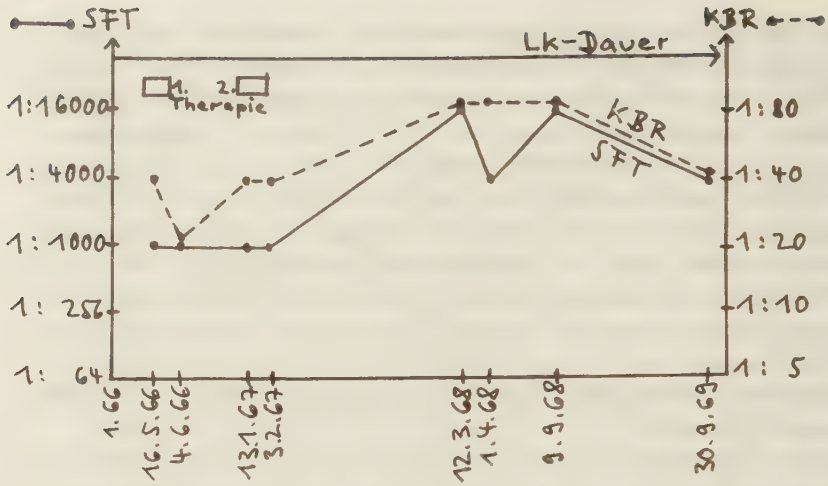
Im Januar 66 erkrankte der damals 13jährige Schüler, der bis dahin immer gesund und bei völligem Wohlbefinden gewesen war, mit Lymphknotenschwellungen wechselnder Lokalisation und Größe. Die im Mai bestimmten Toxoplasmosetiter fielen positiv aus. Außerdem klagte er zu diesem Zeitpunkt über Inappetenz, Konzentrationsschwäche und leichte Ermüdbarkeit. Die klinische Durchuntersuchung erbrachte keine weiteren Anhaltspunkte für ein pathologisches Geschehen; insbesondere waren Thoraxdurchleuchtung, EKG, Blutbild, BSG, Urinstatus und Leberwerte im Normbereich. Der Patient wurde im Mai 66 für 3 Wochen sta-

tionär behandelt; die Lymphome nahmen dabei an Größe etwas ab. Im Januar 67 suchte er uns erneut auf. Die Titer waren unverändert positiv. Er klagte über eine leichte "Grippe" mit Husten, Temperaturerhöhung bis 38° C, Schmerzen im Oberbauch und multiplen indolenten Lymphomen am Kieferwinkel, supraclaviculär, retroauriculär und am Hinterrand des m. sternocleidomastoideus. Die Milz war vorübergehend palpabel, im Leberblindpunktat fiel nur eine geringfügige Verfettung auf. Außerdem fand sich eine ausgepragte Subacidität. Wir behandelten ihn wiederum stationär mit Daraprim und Solu-Supronal. Unter der Therapie wurden die Lymphome etwas kleiner und die subjektiven Beschwerden besserten sich. Die Titerwerte zeigten keine Reaktion.

Bei einer Wiedervorstellung am 12. 3. 68 bestanden noch immer cervical und zusätzlich links axillär erbsgroße, indolente Lymphknotenschwellungen. Die rechte Brustdrüse zeigte eine Gynäkomastie, die wahrscheinlich pubertär bedingt war. Der Patient klagte weiterhin über starke Kopfschmerzen in der Stirngegend sowie über Müdigkeit, Apathie und allgemeine Leistungsminderung. Die Titerkontrolle ergab einen Anstieg auf hohe Werte.

Im September 68 traten Rückenschmerzen mit Klopfschmerzhaftigkeit im hyperlordosierten Lumbalbereich auf. Titer und Lymphknoten waren unverandert. Im Blutbild fiel eine relative Monocytose von 29 % bei normaler Gesamtleukocytenzahl auf.

Als wir den Patienten zuletzt im September 69 sahen, fanden sich cervical weiterhin Lymphome, und auch die subjektive Beeinträchtigung des Patienten bestand in unverminderter Stärke.



Epikrise: Es handelte sich um eine Lymphknotentoxoplasmose mit erheblicher Beeinträchtigung der subjektiven Leistungsstärke und des Wohlbefindens, die therapeutisch trotz zweier stationärer Behandlungsversuche nur gering zu beeinflussen war und nach dreieinhalb Jahren immer noch serologisch positiv war. Lymphknotenschwellungen bestanden bei wechselnder Lokalisation dauernd. Im Leberblindpunktat fiel histologisch eine geringe Verfettung auf.

Fall 11) G. H. 39 Jahre weiblich

Zur Anamnese ist bekannt, daß die Patientin 1958 eine Maul- und Klauenseuche durchmachte. Seit 1960 bestanden Lymphome der rechten Halsseite. 1962 fiel eine zunehmende Schwellung vor dem rechten Ohr auf. Im Oktober 63 wurden in der hiesigen Hals-Nasen-Ohrenklinik zwei präauriculäre Lymphknoten excidiert und histologisch von Prof. Dr. med. W. Maßhoff untersucht. Es fand sich eine reaktive Abwandlung mit Vermehrung von kleinen und mittelgroßen Rundzellen in den Marksträngen und in der Rinde. Innerhalb der Rundzellenhyperplasie sah man

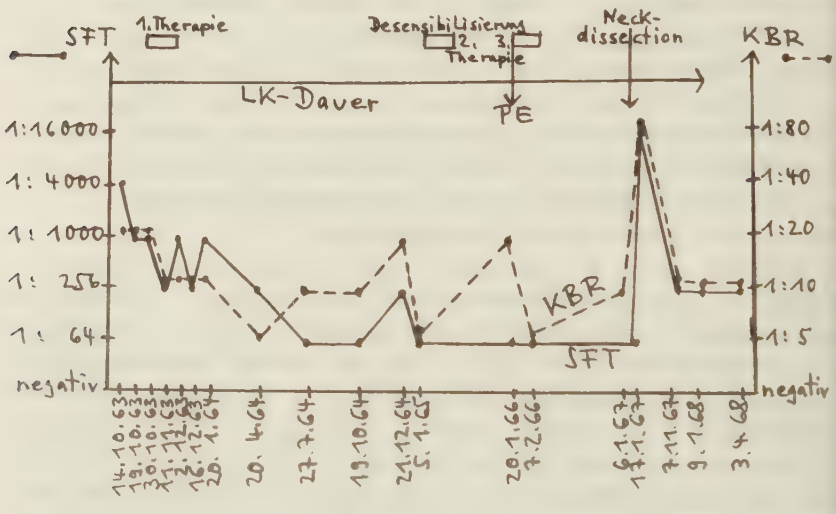
eine erhebliche Aktivierung und Proliferation der Retikulumzellen. Diese Zellen waren groß, sehr reich an stark färbbarem Cytoplasma und besaßen meist große helle Kerne. In einigen Zellen dieser Art traten kleinste basophile Körperchen auf, die den starken Verdacht auf Toxoplasmen intracellulär erweckten. Der SFT war zu diesem Zeitpunkt mit 1:1000 und die KBR auf Toxoplasmose mit 1:20 positiv.
Am 25. 10. 63 begann die Patientin eine dreiwöchige stationäre Behandlung. Bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich hinter dem rechten m. sternocleidomastoideus einige ca. kirschgroße, leicht druckschmerzhafte, gut voneinander abgrenzbare und auf der Unterlage leicht verschiebliche Lymphknoten. Im Blutbild fand sich bei einer Gesamtleukocytenzahl von 5500/mm^3 eine relative Lymphocytose von 55 % und eine Eosinophilie von 10 %. Der Toxoplasmin-Hauttest fiel positiv aus. Die Röntgenaufnahme des Thorax und das EKG zeigten keinen krankhaften Befund. Die Leber war am Rippenbogen tastbar und die Milz stieß bei tiefer Inspiration an. Während der Behandlung - 125 mg Pyrimethamin, 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 sowie 11 g Tetracyclin - verkleinerten sich die Lymphome zwar etwas, nahmen jedoch nach der Entlassung wieder an Größe zu.

Im Januar 64 fand sich unterhalb des rechten Ohrläppchens ein fast pflaumengroßer Lymphknoten, der sich innerhalb der nächsten zwei Jahre nur gering verkleinerte, jedoch deutlich an Konsistenz zunahm, aber nicht mit der Umgebung verbacken war und bei Druck nur leicht schmerzte.
Im Februar 65 kam die Patientin wegen erneut aufgetretener multipler Lymphome zur stationären Behandlung. Die KBR auf Toxoplasmose lag nun bei 1:5 und der SFT bei 1:64. Zusätzlich zur üblichen Kur wurde diesmal eine Desensibilisierung mit Toxoplasmin in steigender Konzentration durchgeführt. Die Lymphknoten verkleinerten sich auch diesmal nicht wesentlich, jedoch trat in der Folgezeit eine Entzündung eines Lymphknotens der rechten Halsseite auf. Da sich die Schwellung nicht zurückbildete, wurde sie am 18. 1. 66 wiederum stationär aufgenommen. Im rechten Halsdreieck waren mehrere, bis pflaumengroße, weiche Lymphknoten tastbar, die voneinander nur undeut-

lich abzugrenzen waren. Am 21. 1. 66 wurde ein Lymphknoten herausgenommen und histologisch untersucht. Das Ergebnis lautete: reaktive Retikulocytose wie bei Toxoplasmose. Zum dritten Mal wurde eine Behandlung in üblicher Weise durchgeführt, aber auch diesmal ohne deutlichen Effekt.

Als sie im Januar 67 erneut stationär in der hiesigen Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik aufgenommen wurde wegen dreier bis zu pflaumengroßen Lymphknoten am rechten Kieferwinkel und präauricular, ergab die feingewebliche Untersuchung eines probeexcidierten Lymphoms ein großzelliges Rundzellsarkom, sodaß eine totale chirurgische Ausraumung aller Lymphknoten dieses Lymphabflußgebietes durchgeführt werden mußte. Anschließend wurde mit Cobalt nachbestrahlt.

Als wir die Patientin zuletzt am 3. 4. 68 sahen, war sie beschwerdefrei und Lymphome nicht mehr nachweisbar - bei immer noch positiven Titern in beiden Seroreaktionen auf Toxoplasmose.



Epikrise: Es handelte sich um eine zweimal histologisch gesicherte Toxoplasmose, bei der über sieben Jahre lang Lymphknotenschwellungen bestanden. Drei Thera-

pieversuche blieben erfolglos, ebenso eine Desensibilisierung mit Toxoplasmin. Eine dritte histologische Untersuchung ergab schließlich ein großzelliges Rundzellsarkom. Der Verdacht ist naheliegend, daß die langfristige chronische Lymphadenitis toxoplasmotica schließlich zu einer malignen Entartung der betroffenen Lymphknoten Anlaß gab.

Fall 12) F. U. 30 Jahre weiblich

Im April 65 erkrankte die Patientin aus völligem Wohlbefinden heraus mit subfebrilen Temperaturen, Kopfschmerzen in Stirn- und Schläfengegend, allgemeinem Krankheitsgefühl und ca. erbsgroßen, wenig druckschmerzhaften Lymphomen in beiden Axillen. Die Titerwerte deuteten mit KBR negativ und SFT 1:4000 auf eine beginnende Lymphknotentoxoplasmose hin.

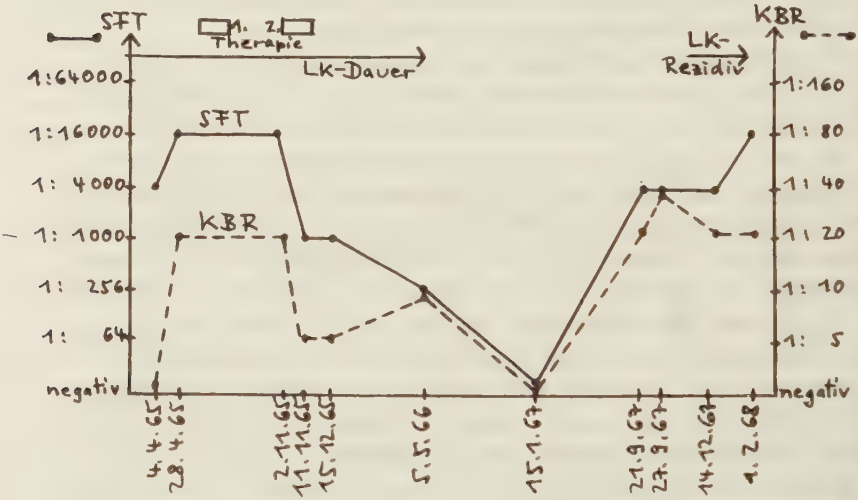
Nachdem eine Titerkontrolle einen Anstieg auf KBR 1:20 und SFT 1:16000 im Blutserum ergab, entschloß sich die Patientin zu der angeratenen stationären Behandlung. Diese wurde vom 17. 5. bis 5. 6. 65 im Rudolf-Virchow-Krankenhaus durchgeführt. Wegen unklarer Oberbauchbeschwerden ohne Leber- und Milzvergrößerung wurde ein Leberstanzzylinder entnommen. Die histologische Diagnose lautete: Zeichen einer interstitiellen Hepatitis, grüppchenförmige Proliferationen im RES. Die übrigen klinischen Routinekontrollen waren o. B. Unter der Behandlung besserte sich das Allgemeinbefinden der Patientin nur unerheblich. Die Lymphome blieben unverändert. Im sonst unauffälligen Liquor cerebrospinalis wurde der Versuch unternommen, Toxoplasmen anzuzüchten, der jedoch mißlang.

Im November 65 war der Titer immer noch 1:20 bzw. 1:16000 und die Beschwerden unverändert stark. Die Patientin machte eine neuerliche Kur in Oldenburg. Ein Versuch, Toxoplasmen oder Pseudocysten im Abrasionsmaterial nachzuweisen, schlug fehl.

In der Folgezeit verschwanden die Lymphome völlig und beide serologischen Testergebnisse fielen negativ aus. Die subjektive Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen und verstärkte Müdigkeit allerdings bestand weiterhin.

Im Dezember 67 trat wiederum ein ca. haselnußgroßer Lymphkno-

ten links cervical auf, der sich nach einem Monat spontan zurückbildete. Schon zwei Monate zuvor war es zu einem neuerlichen Titeranstieg im SFT auf 1:4000 und in der KBR auf Toxoplasmose auf 1:40 gekommen.
Am 1. 2. 68 waren die Transaminasenaktivitäten und der Bilirubingehalt im Serum nicht erhöht, die Leber nicht druckschmerzhaft oder vergrößert und Lymphknotenschwellungen nicht nachweisbar. Die Patientin klagte über starke Kopfschmerzen, Müdigkeit und Magenschmerzen bei unverändert hohem Antikörperspiegel.
Zur weiteren Kontrolluntersuchung kam die einbestellte Patientin leider nicht mehr.



Epikrise: Es handelte sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose mit cerebraler und abdominaler Symptomatik. Es wurde histologisch eine interstitielle Hepatitis diagnostiziert. Toxoplasmennachweise im Liquor und im Curettagematerial mißlangen. Die Patientin wurde zweimal stationär behandelt. Im Anschluß an die

zweite Behandlung bildeten sich die Lymphome völlig zurück und beide Titer wurden negativ. Ein Jahr später kam es erneut zu einer Lymphknotenschwellung und zu hohen Werten in beiden Antikörpernachweismethoden auf Toxoplasmose.

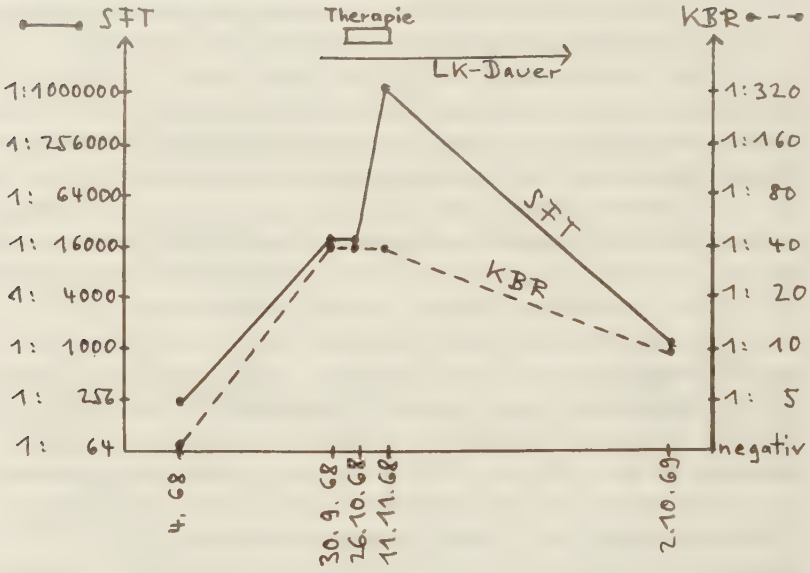
Fall 13) K. H. 31 Jahre weiblich

Als die Patientin im September 68 erstmals unsere Ambulanz aufsuchte, gab sie zur Anamnese an, daß bei ihr seit 1961 eine Toxoplasmose bekannt sei, die zu einer cerebralen Schädigung mit beträchtlicher psychischer Fehlstellung geführt habe. Damals hätten hohe Titer in beiden Seroreaktionen und subfebrile Temperaturen bestanden. Außerdem Lymphknotenschwellungen, heftige Kopfschmerzen, starke Müdigkeit und nächtliche Schweißausbrüche. 1961 und 1962 wurde sie dreimal stationär behandelt; danach hätten sich die Lymphome zurückgebildet und sie sei jehrelang weitgehend beschwerdefrei gewesen. Allerdings seien von 1962 bis 1967 fünf Fehlgeburten aufgetreten, sodaß die Patientin schließlich im August 68 eine Tubenligatur durchführen ließ. Leider wurde das Abortmaterial nie untersucht, sodaß über die Ätiologie nichts sicheres gesagt werden kann. Im April 68 fiel die KBR auf Toxoplasmose negativ und der SFT mit 1:256 positiv aus.

Bei der Untersuchung im September 68 klagte die Patientin über sehr starke Kopfschmerzen und Nackenschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, vermehrte Müdigkeit und erhöhtes Schlafbedürfnis. Links nuchal fiel ein ca. bohnengroßer, indolenter, gut verschieblicher, etwas derber Lymphknoten auf, dessen Probeexcision jedoch verweigert wurde. Am 25. 10. wurde sie zur üblichen Toxoplasmosetherapie stationär aufgenommen. Posttherapeutisch kam es zu einem exzessiven Titeranstieg auf 1:1000000 im SFT und 1:40 in der KBR auf Toxoplasmose. Der vergrößerte Lymphknoten bildete sich etwas zurück. Blutbild, EKG, Thoraxdurchleuchtung und Urinstatus waren unauffällig, Leber und Milz nicht tastbar vergrößert.

Bei der letzten Vorstellung am 2. 10. 69 fanden sich keine

Lymphome mehr, doch klagte die Patientin noch immer über Kopfschmerzen.



Epikrise: Obwohl histologische Beweise fehlen, muß angenommen werden, daß es sich hier um eine akute Lymphadenitis toxoplasmotica gehandelt hat bei einer vor sieben Jahren durchgemachten bekannten Toxoplasmoseencephalitis, die dreimal behandelt wurde und dann schließlich in Defektheilung ausging. Schon 1961 bestanden positive Titer und Lymphknotenschwellungen, sodaß hier ein Rezidiv vorlag. Außerdem erlitt die Patientin zwischen 1962 und 1967 fünf Fehlgeburten unbekannter Ursache, für die eine chronische Endometritis toxoplasmotica verantwortlich gemacht werden könnte.

Fall 14) R. M. 41 Jahre weiblich

Ja. sechs Wochen vor der Geburt ihres ersten Kindes trat bei der Patientin eine schmerzhafte Schwellung des m. deltoideus rechts auf, die als Myogelose gedeutet und mit Massagen behandelt wurde. Am 2. 2. 61 gebar die Patientin ein primär unauffälliges Mädchen, bei dem jedoch zehn Wochen post partum ein Hydrocephalus auffiel, für den eine serologisch diagnostizierte connatale Toxoplasmose verantwortlich gemacht wurde. Das Kind starb im Mai 65 unter den Zeichen erhöhten Hirndrucks; der Kopfumfang betrug damals 78 cm. Die Titerwerte der sonst völlig beschwerdefreien Mutter lagen im Februar 61 bei 1:20 und 1:256. Im Mai 61 wurde sie mit Daraprim und Madribon stationär behandelt. Am 14. 9. 61 wurde sie curettiert; im Abrasionsmaterial wurden histologisch Toxoplasmen im Robert-Koch Institut nachgewiesen.

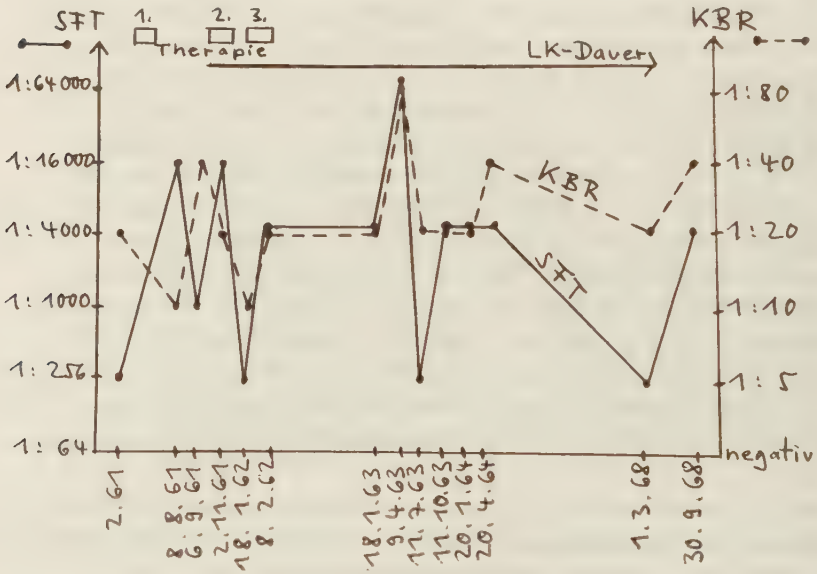
Nachdem im Oktober 61 die Serumantikörper gegen Toxoplasmen in beiden Nachweisreaktionen hohe Werte erreicht hatten und schmerzlose Lymphknotenschwellungen rechts submandibular und links nuchal aufgetreten waren, unterzog sich die Patientin einer weiteren Behandlung mit 500 mg Daraprim, 20 g Madribon und 10 g Hostacyclin, die jedoch weder zur Rückbildung der Lymphome noch zu einem Abfall in den Seroreaktionen führte. Daher erfolgte am 17. 1. 62 erneut stationäre Aufnahme in unserem Hause. Bei der klinischen Untersuchung bestand immer noch ein derber, druckempfindlicher Muskelbereich am rechten m. deltoideus, und es waren cervical und occipital vereinzelt erbsgroße Lymphknoten zu palpieren. Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert. EKG und Thoraxröntgen fielen nicht pathologisch aus. Im Blutbild fand sich bei einer leichten Leukopenie von 3650/mm^3 eine relative Lymphocytose von 49 %. Die BSG war nicht beschleunigt, der Magensaft normacid. Der Versuch, Toxoplasmen aus dem Menstrualblut anzuzüchten, gelang nicht. Ein Effekt war nach vollendeter Therapie nicht zu erkennen.

In den folgenden Jahren klagte die Patientin häufig über Kopfschmerzen. Der Muskelschmerz bildete sich sehr langsam zurück. Intermittierend traten Lymphknotenschwellungen auf, die in

Lokalisation, Größe und Dauer wechselten. Die Titerhöhe in KBR und SFT unterlag zwar Schwankungen, fiel aber nie völlig auf latente Werte ab.

Bei einer Wiedervorstellung im Februar 68 klagte sie über starke Müdigkeit, fühlte sich krank, elend und abgeschlagen, hatte Kopfschmerzen und eine geringe Hörverschlechterung. Rechts submandibulär war ein ca. walnußgroßer Lymphknoten palpabel, der nach Angaben der Patientin erst 14 Tage vorher aufgetreten war. Die KBR auf Toxoplasmose betrug 1:20, der SFT 1:256.

Im September 68 fand sich ein Anstieg auf 1:40 bzw. 1:4000. Lymphknotenvergrößerungen waren zu dieser Zeit nicht nachweisbar. Die Leber war um 2 QF druckschmerzhaft vergrößert zu tasten, eine Leberblindpunktion wurde nicht durchgeführt. Im Blutbild lag der Monocytenanteil an der oberen Grenze der Norm bei etwas verminderter Gesamtleukocytenzahl; Kopfschmerzen, Müdigkeit und Krankheitsgefühl bestanden nicht mehr in der gleichen Intensität.



pikrise: Es handelte sich um eine Toxoplasmoseerkrankung mit rezidivierendem Lymphknotenbefall sowie einer Endometritis toxoplasmotica, die zur Geburt eines Kindes mit connataler Toxoplasmose geführt hat. Während einer Beobachtungszeit von fast acht Jahren blieben sowohl Titer als auch Krankheitserscheinungen trotz mehrerer Therapieversuche nahezu unbeeinträchtigt.

all 15) S. J. 28 Jahre weiblich

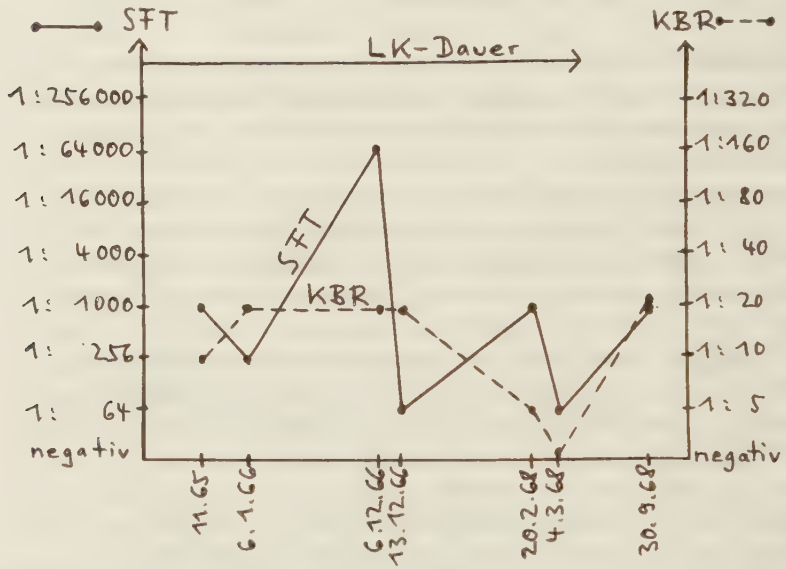
eit November 64 klagte die Patientin über ständige Kopfchmerzen, allgemeine Apathie, Krankheitsgefühl und häufige Erkältungen" mit rezidivierenden Fieberschüben und Lymphknoenschwellungen.

m November 65 wurde vom Hausarzt serologisch eine Toxoplasose - Titer von 1:10 und 1:1000 - ermittelt. Im Januar 66 eigten die Werte jedoch bereits einen deutlichen Abfall.

ei der Erstvorstellung in unserer Ambulanz hatte die Patienin beidseits cervical erbsgroße, schmerzlose, gut verschiebiche Lymphome. Eine gründliche Durchuntersuchung erbrachte edoch keinen Anhalt für eine Mitbeteiligung anderer Organe. as Blutbild war bis auf eine leichte Anaemie unauffällig. eide Seroreaktionen auf Toxoplasmose fielen hoch positiv aus nd die Patientin gab an, abnorm leicht ermüdbar zu sein und ermehrt anfallsartige Kopfschmerzattacken im Hinterhaupt zu erspüren. Da eine Titerkontrolle eine Woche später wiederum inen erheblichen Rückgang des Antikörperspiegels bei gleichzeitiger subjektiver Besserung ergab, wurde auf eine Behandung verzichtet.

m 20. 2. 68 suchte uns die Patientin erneut auf. Im SFT fand ich jetzt ein Wert von 1:1000. Die Beschwerden bestanden ieder in Kopfschmerzen und Müdigkeit sowie unbestimmtem rankheitsgefühl. Sie gab an, in den letzten Monaten immer och intermittierend Fieberschübe mit gleichzeitigem kurzfritigem Lymphomauftreten bemerkt zu haben. Auch diesmal fiel ie Kontrolle der serologischen Tests nach 14 Tagen so nie-

drig aus (KBR negativ, SFT 1:64), daß auf eine Behandlung verzichtet wurde, zumal innerhalb von zwei Wochen wieder eine subjektive und objektive Besserung eingetreten war und die Lymphome sich zurückgebildet hatten.
Zuletzt sahen wir die Patientin am 30. 9. 68. Rechts cervical fielen zwei ca. kirschgroße Lymphknoten bei sonst relativer Beschwerdefreiheit auf. Die Titer waren wieder angestiegen.



Epikrise: Es handelte sich um eine serologisch diagnostizierte Lymphknotentoxoplasmose mit cerebraler Mitbeteiligung, die über mehrere Jahre hinweg rezidivierte und ständig Schwankungen der serologischen Werte zeigte, ohne schließlich endgültig auf latente Titer abzusinken.

Fall 16) S. P. 19 Jahre männlich

Im März 67 traten bei dem leicht imbecillen Hilfsschüler aus voller Gesundheit heraus bei sonst unbeeinträchtigtem Allgemeinbefinden rechts submandibular schmerzlose Lymphome auf, die rasch an Größe zunahmen, und zu denen sich in den folgenden Wochen noch Schwellungen anderer Lymphknotengruppen, und zwar axillär, inguinal und cervical, gesellten.

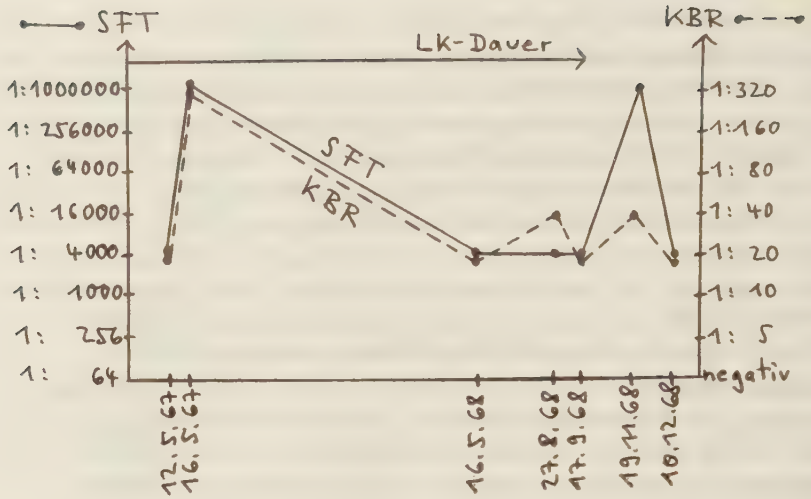
Im Mai stellte sich der Patient deshalb bei uns ambulant vor. Außer einer um 2 QF verbreiterten Leber fand sich jedoch kein weiterer Anhalt für einen Mitbefall anderer Organe. Nachdem aber eine Titerverlaufskontrolle einen exzessiven Anstieg beider Seroreaktionen auf Toxoplasmose ergab, rieten wir dem Patienten zur Probeexcision und zur stationären Behandlung. Beides wurde von ihm abgelehnt; er kam auch trotz wiederholter Einbestellungen erst nach 12 Monaten wieder zur Kontrolluntersuchung.

Im Mai 68 bestanden immer noch Lymphknotenschwellungen axillär, inguinal und beidseits cervical. Ansonsten war er klinisch unauffällig. Eine tastbare Lebervergrößerung bestand nicht mehr. Die Toxoplasmosetiter waren auf mittlere Werte abgesunken.

Am 19. 11. 68 fiel bei dem Patienten der SFT in einer Serumverdünnung von 1:1000000 positiv aus, obwohl sich bei der Untersuchung kein Anhalt für eine frische oder neu exacerbierte Organbeteiligung gewinnen ließ. Im Blutbild fiel bei normaler Gesamtleukocytenzahl lediglich eine geringe Monocytose von 12 % auf. Lymphome bestanden nicht mehr.

Drei Wochen später war der SFT bereits wieder auf 1:4000 abgesunken.

Das Allgemeinbefinden war während der gesamten Beobachtungszeit ungestört.



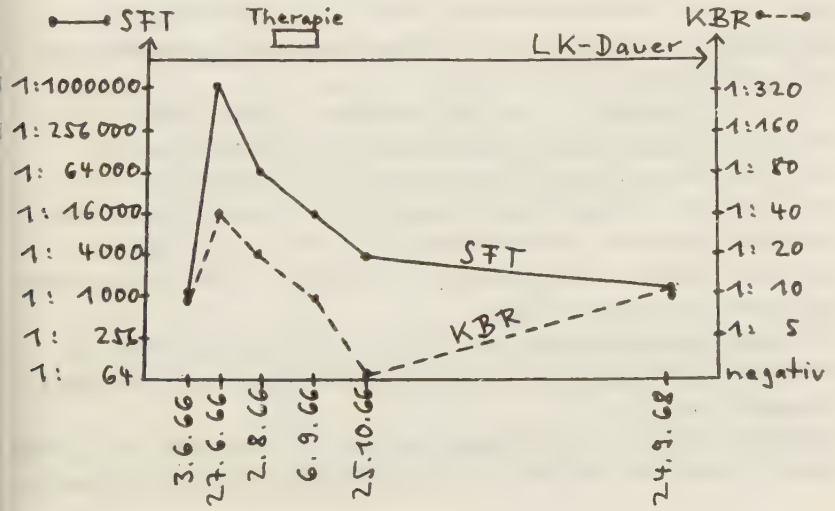
Epikrise: Es handelte sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose ohne ersichtliche Mitbeteiligung anderer Organe, die nach 18 Monaten einen erneuten Titeranstieg auf höchste Werte zeigte, ohne daß sich klinisch eine Erklarung dafür fand, und ohne daß es zu einer äquivalenten Steigerung der Krankheitsintensität gekommen wäre.

Fall 17) G. M. G. 44 Jahre weiblich

Im Mai 66 unterzog sich die Patientin einer Tonsillektomie, nachdem sie schon längere Zeit über Lymphknotenschwellungen im Halsbereich zu klagen hatte.

Im Juni 66 wurde im SFT ein Wert von 1:1000 und in der KBR auf Toxoplasmose ein Wert von 1:10 gefunden. Am 27. 6. wurden daraufhin zwei cervicale Lymphknoten excidiert und histologisch untersucht (von Prof. Dr. med. W. Maßhoff). Es fand sich bei erhaltener Grobarchitektur eine Aktivierung der Retikulumzellen in Marksträngen und Rinde, herdförmige retikulumzellige Knötchen, große Reaktionszentren und an der Kapsel Zeichen einer chronischen unspezifischen Periadenitis. Die

Seroreaktionen fielen zu diesem Zeitpunkt mit 1:40 und 1:1000000 hoch positiv aus.
Am 13. 8. 66 kam die Patientin zur stationären Behandlung, um sich einer Toxoplasmosekur in üblicher Weise zu unterziehen. Bei der Aufnahmeuntersuchung fielen submental und cervical beidseits indolente, bohnengroße, gut verschiebliche Lymphknoten auf. Blutbild, BSG und Leberwerte zeigten keine Abweichung von der Norm. Lediglich im EKG sahen wir eine mäßige Sinusbradycardie. Blutdruck, Thorax-Röntgen und Urinuntersuchung wiesen ebenfalls keine pathologischen Veränderungen auf.
Während der Behandlung bildeten sich die Lymphome etwas zurück, und die Titer sanken bis auf mittlere Werte ab. Die KBR fiel im Oktober negativ aus.
Bei einer Wiedervorstellung im September 68 bestanden allerdings immer noch ca. erbsgroße Lymphome retroauriculär und cervical. Die Patientin gab an, häufig unter Kopfschmerzen zu leiden. Im Blutbild sahen wir eine geringe Leukocytose mit mäßiger Linksverschiebung. KBR auf Toxoplasmose und SFT fielen wiederum in mittlerer Höhe positiv aus.



Epikrise: Es handelte sich um eine histologisch gesicherte Lymphadenitis toxoplasmotica, die therapeutisch zwar zu beeinflussen war, aber nach einer Beobachtungszeit von zweieinhalb Jahren noch immer tastbare Lymphome aufwies. Die zwischenzeitlich negative KBR fiel wieder positiv aus.

Fall 18) L. G. 29 Jahre männlich

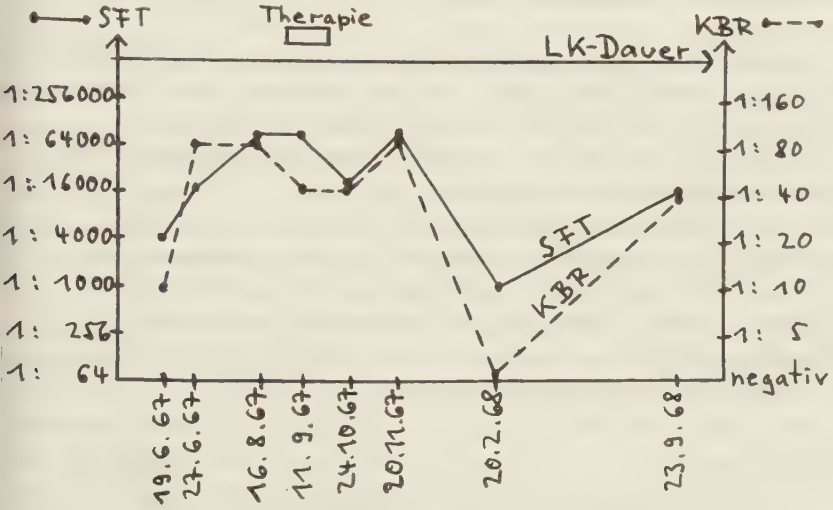
Im Juni 67 suchte der Patient wegen Schmerzen in beiden Schultergelenken sowie erbs- bis bohnengroßer Lymphknotenschwellungen an der rechten Halsseite und in der Leistenbeuge rechts seinen Hausarzt auf. Fieber und Kopfschmerzen bestanden nicht, das Allgemeinbefinden war unbeeinträchtigt. Nach Serumtiterkontrolle, die in mittlerer Höhe positiv ausfiel, erfolgte die Überweisung in unsere Ambulanz. Bei der Durchuntersuchung fanden wir außer den schmerzlosen, gut verschieblichen Lymphomen keine weiteren Auffälligkeiten. Insbesondere waren Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Die Lungen waren auskultatorisch, perkutorisch und röntgenologisch unauffällig. Im EKG ebenfalls keine Abweichungen von der Norm. Der Bilirubinspiegel im Serum und die Transaminasenaktivitäten waren nicht erhöht. Im Blutbild fand sich eine relative Lympho- und Monocytose von 42 bzw. 9 % bei normaler Gesamtleukocytenzahl und unverändertem roten Blutbild.

Da in der Folgezeit die Antikörperspiegel gegen Toxoplasmen eine steigende Tendenz zeigten, rieten wir dem Patienten, sich einer Behandlung zu unterziehen. Im September ließ er sich daraufhin ambulant mit Daraprim und Durenat therapieren. Die Toxoplasmosekur zeigte keinerlei Auswirkungen auf die Lymphknotenschwellungen. Auch die Serumtiter fielen in unverminderter Höhe positiv aus.

Im Sternalmarksausstrich vom 28. 11. 67 fiel eine rote und plasmacelluläre Hyperplasie als Zeichen eines reaktiven Markprozesses auf.

Im Februar 68 war die KBR negativ, der SFT nur noch mit 1:1000 positiv. Aber unverändert bestanden Lymphome beidseits ingui-

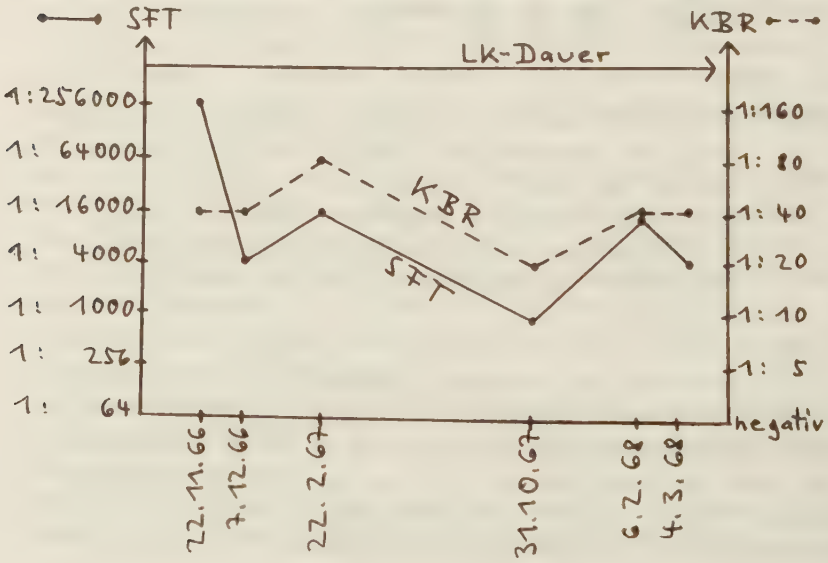
nal sowie links am Vorderrand des m. sternocleidomastoideus bei sonstigem Wohlbefinden.
Im September 68 waren beide Titerwerte wieder erheblich angestiegen. Die Lymphome waren unverändert. Im Blutbild bestand immer noch Lympho- und Monocytose.



Epikrise: Es handelte sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, die therapeutisch nicht zu beeinflussen war, und bei der nach 16 Monaten unverändert hohe Serumantikörper und Lymphome nachweisbar waren, obwohl zwischenzeitlich eine Titerkonstellation, wie sie für latente Toxoplasmose typisch ist, bestand.

Fall 19) J. D. 45 Jahre weiblich
Bei der Erstvorstellung in unserer Ambulanz am 22. 11. 66 gab die damals 41jährige Patientin an, erstmalig im Sommer 1962 Lymphknotenschwellungen am Hals bemerkt zu haben, die für etwa ein Jahr bestanden hätten. Seit ca. zwei Jahren bestänaen nun wieder rechts inguinal und links axillar erbsgroße, nicht druckschmerzhafte Lymphome. Seit Januar 66 sei sie standig

sehr müde und fühle sich krank und leistungsgemindert.
SFT und KBR auf Toxoplasmose fielen hoch positiv aus. Die angeratene Behandlung lehnte die Patientin wegen Zeitmangel ab. Die Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen zeigte im SFT einen Abfall um drei Verdünnungsstufen. Bei der klinischen Durchuntersuchung ergab sich kein Anhalt für eine Mitbeteiligung anderer Organe.
Im Februar 67 waren die Antikörperspiegel gegen Toxoplasmen etwas angestiegen, doch fühlte sich die Patientin wohl, und die Lymphome hatten an Zahl und Größe etwas abgenommen.
Im Mai 67 wurde bei ihr in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik ein Parotistumor entfernt.
Im April 68 fanden sich links axillär und rechts inguinal noch immer ca. linsengroße Lymphome. Die Toxoplasmosetiter fielen mit 1:40 in der KBR und 1:4000 im SFT positiv aus.
Ein Versuch, Toxoplasmen aus dem Sternalmark anzuzüchten, mißlang leider. Das Sternalmark selber war bei der histologischen Durchmusterung aber unauffällig.



Epikrise: Es handelte sich um eine chronische Lymphknotentoxoplasmose, die mindestens seit vier Jahren bestand und sich durch ständige Lymphknotenschwellungen und Titerrezidive auszeichnete.

Fall 20) F. U. 33 Jahre männlich

Im Dezember 63 wurden anläßlich einer Retinitis centralis links auch die Antikörpertiter auf Toxoplasmose im Serum bestimmt. Sie fielen mit 1:20 in der KBR und 1:16000 im SFT positiv aus.

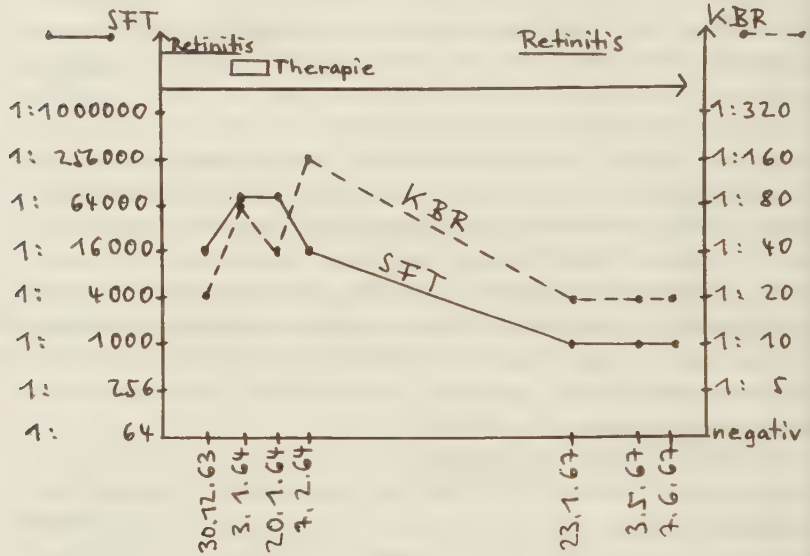
Am 2. 1. 64 kam der Patient daraufhin bei uns zur stationaren Aufnahme, um sich einer dreiwöchigen Kur zu unterziehen. Zur Anamnese gab der Patient an, daß er 1956 wegen anhaltender Leibschmerzen, subfebriler Temperaturen, Lymphknotenschwellungen inguinal und cervical und psychischer Fehlstellung stationar behandelt worden sei. Eine Diagnose konnte damals nicht gestellt werden. 1957 sei er erneut stationar behandelt worden wegen allgemeiner Schwache, Leibschmerzen, subfebriler Temperaturschübe und Impotenz. Klinisch fand sich auch diesmal kein pathologischer Befund.

Im Januar 64 bestanden bei der Aufnahmeuntersuchung außer den Zeichen einer Retinitis centralis links einige bohnengroße Lymphome rechts inguinal. Im Blutbild fiel eine Linksverschiebung auf. Die BSG war nicht erhöht. EKG und Thorax-Röntgen zeigten keine Abweichungen von der Norm. Die Toxoplasmosetiter waren angestiegen, und er klagte über extrem leichte Ermüdbarkeit.

Die Behandlung mußte wegen einer Mikrohaematurie, deren Ursache nicht geklärt wurde, vorzeitig abgebrochen werden. Ein Behandlungserfolg war nicht zu verzeichnen. Posttherapeutisch kam es zu einem weiteren Anstieg der Serumantikörper.

Zu weiteren Kontrolluntersuchungen erschien der Patient erst wieder im Januar 67, nachdem er ein Rezidiv seiner alten Retinitis centralis links erlitten hatte. Beide Toxoplasmosetiter waren immer noch in mittlerer Höhe positiv und blieben es auch in der Folgezeit. Rechts und links inguinal tastete man

bohnengroße, schmerzlose, gut verschiebliche Lymphome. Der Patient war bis auf ein vermehrtes Schlafbedürfnis beschwerdefrei. Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert. Im dennoch angefertigten mikroskopischen Präparat des Leberblindpunktates fiel eine geringgradige trübe Schwellung und eine leichte Cholangiolitis auf.



Epikrise: Es handelte sich um eine Toxoplasmoseerkrankung, deren Infektionstermin nicht feststellbar war, mit Beteiligung der Retina in Form einer Retinitis centralis und der Lymphknoten, eventuell auch mit Leberbefall. Während dreieinhalb Jahren kam es trotz Behandlung nicht zu einer Titersenkung oder Rückbildung der Lymphome. Die Retinitis rezidivierte einmal.

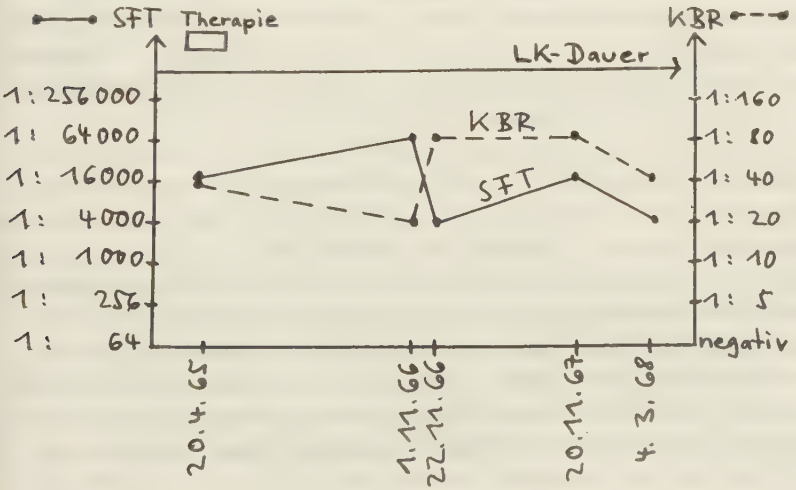
Fall 21) L. H. 40 Jahre männlich

Anfang 1965 bemerkte der Patient in den beiden Halsdreiecken rechts und links je eine ca. bohnengroße, schmerzlose Lymphknotenschwellung.

Im April 65 unterzog er sich daraufhin einer stationaren Behandlung mit Daraprim und Durenat. Die klinische Durchuntersuchung erbrachte keine weiteren Auffälligkeiten. Unter der Therapie zeigte sich keine wesentliche Beeinflussung der Lymphomgröße.

In den folgenden Jahren bestanden die Lymphknotenschwellungen weiterhin in gleichbleibender Größe, blieben aber gut verschieblich und änderten sich in ihrer Konsistenz nicht merklich. Die Antikörpertiter gegen Toxoplasmen blieben ebenfalls in wechselnder Höhe positiv.

Im März 68 sahen wir den Patienten zuletzt, da er weitere Einbestellungen ablehnte. Zu diesem Zeitpunkt bestanden die bekannten Cervicallymphome unverandert. Die KBR auf Toxoplasmose fiel mit 1:40 und der SFT mit 1:4000 positiv aus. Subjektive Beeinträchtigungen wie Müdigkeit oder Kopfschmerzen wurden nicht geklagt. Abdominale Beschwerden bestanden nicht, die Leber war nicht tastbar vergrößert.



Epikrise: Es handelte sich um eine Lymphknotentoxoplasmose, die therapeutisch nicht beeinflußt werden konnte, und die über drei Jahre in unverminderter Titerhöhe und Lymphknotengröße persistierte, ohne daß sich eine sonstige Organmitbeteiligung finden ließ.

Fall 22) R. C. 39 Jahre weiblich

Aus der Anamnese ist bekannt, daß die Patientin als Kind haufig unter Anginen litt. 1943 und 1950 hatte sie eine Hepatitis. 1961 sprach das Ergebnis einer Laparoskopie und Leberbiopsie nicht für eine cirrhotische Umwandlung.

1965 erkrankte die Patientin mit subfebrilen Temperaturen, Lymphknotenschwellungen beidseits nuchal sowie Schwindelgefühl beim Stehen und Gehen; auch war sie abnorm müde und klagte über vermehrte Kopfschmerzanfalligkeit. Da die Toxoplasmosetiter positiv ausfielen, unterzog sie sich im Hamburger Tropenkrankenhaus einer Toxoplasmosekur. Das histologische Ergebnis eines excidierten Lymphoms sprach für eine unspezifische Lymphadenitis. Das Differentialblutbild zeigte bei normaler Gesamtleukocytenzahl keine Abweichung von der Norm. Die Lymphome bildeten sich posttherapeutisch zurück. Die Titerwerte fielen auf latente Werte ab.

Im Juni 67 mußte sich die Patientin wegen eines Ohrfurunkels behandeln lassen. Seitdem bestanden in der Folgezeit wieder multiple Lymphknotenschwellungen am Hals und intermittierende Fieberschübe bis 38,5° C.

Im Januar 68 klagte sie über Übelkeit, Hitzewallungen, occipitale Kopfschmerzen, allgemeine Schwäche und Leistungsmangel, Ohrensausen bis zu Taubheitszustanden, Kopfdruck, Gleichgewichtsstörungen, Schwache der Muskulatur der rechten Körper- und Gesichtshälfte und Lidheberparese. Links cervical waren mehrere ca. kirschkerngroße Lymphome tastbar. Rechts bestand eine Minderung der groben Kraft mit Sensibilitätsstörungen und Hyperreflexie. Der Blutdruck war mit 155/90 mm Hg erhöht. Die BSG lag bei 5/20. Im normochromen Liquor cerebrospinalis fand sich ein Gesamteiweißgehalt von 39,5 mg% bei 1/3 Zellen; die Normomastixkurve verlief normal. Die Wasser-

mannreaktion war negativ. Die Leberfunktionsproben fielen nicht pathologisch aus. Das Blutbild war unauffällig. Die elektroencephalographische Untersuchung zeigte keine pathologischen Veränderungen. Die Vestibularisprüfung sprach für einen retrovestibulären Prozeß.
Im November 68 unterzog sie sich einer stationären Behandlung. Die Verdachtsdiagnose lautete auf Encephalomyelitis disseminata bei latenter Toxoplasmose. Die KBR auf Toxoplasmose fiel nun in einer Verdünnung von 1:20 und der SFT von 1:1000 positiv aus. Serumantikörper gegen Ornithose, Listeriose, Adeno-Viren und Mononucleosis infectiosa konnten nicht nachgewiesen werden. Im Audiogramm fiel eine leichte linksseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit auf. Bei der Elektronystagmographie fand sich bei geschlossenen Augen ein Spontannystagmus nach rechts, ein Befund, wie er für multiple Sklerose nicht eigentlich typisch ist. Der Augenhintergrund war bis auf eine fragliche Farbdifferenz der Papillen im wesentlichen unauffällig. Insbesondere fehlte die bitemporale Abblassung. Die Bauchdeckenreflexe waren erhalten. Im EEG fielen jetzt Anzeichen für eine linksseitige Herdschädigung auf. Der Liquoreiweißgehalt lag bei 49 mg%, und das Elektrophorogramm erbrachte folgende Ergebnisse: Gesamteiweiß 7,0 g%; davon 48 % Albumine, 4 % alpha$_1$, 12 % alpha$_2$, 15 % beta- und 21 % gamma-Globuline.

Titerwerte:	Datum:	KBR:	SFT:
	4. 8. 65	negativ	1: 256
	29. 9. 65	negativ	1: 512
	21. 6. 66	1: 5	1: 256
	14. 8. 68	negativ	1:1000
	23. 9. 68	1:20	1:1000

Epikrise: Der Verdacht ist naheliegend, daß es sich in diesem Fall um eine chronische Toxoplasmoseerkrankung des ZNS handelte, wenn auch der beweisende Erregernachweis nicht geführt wurde. Ein besonderer Hinweis dafür scheint uns in der Tatsache zu liegen, daß die ursprünglich latenten Toxoplasmosetiter (nega-

tive KBR bei niedrig positivem SFT) später auf Werte von 1:10 in der KBR und 1:1000 im SFT anstiegen. Fälle dieser Art, die auf Grund ihrer vielseitigen Symptomatik an eine Encephalomyelitis disseminata denken lassen, wurden auch von Kocher, Kaeser und Wurmser beobachtet.

Fall 23) R. H. G. 39 Jahre männlich

Im April 64 wurde bei dem damals 36jährigen Patienten, der als Zoologe häufig Kontakt mit erkrankten Tieren hatte, ein schon längere Zeit vergrößerter Lymphknoten excidiert und histologisch untersucht. Es fanden sich alle Zeichen einer Lymphadenopathia toxoplasmotica.

Er klagte damals über diffuse Beschwerden wie ständige Durchfälle, Schmerzen im Epigastrium, laufende Gewichtsabnahme, ausgeprägte Leistungsschwäche und allgemeines Krankheitsgefühl. Unter Behandlung mit Aristocillin besserte sich das subjektive Befinden des Patienten weitgehend. Die Toxoplasmosetiter fielen damals hoch positiv aus.

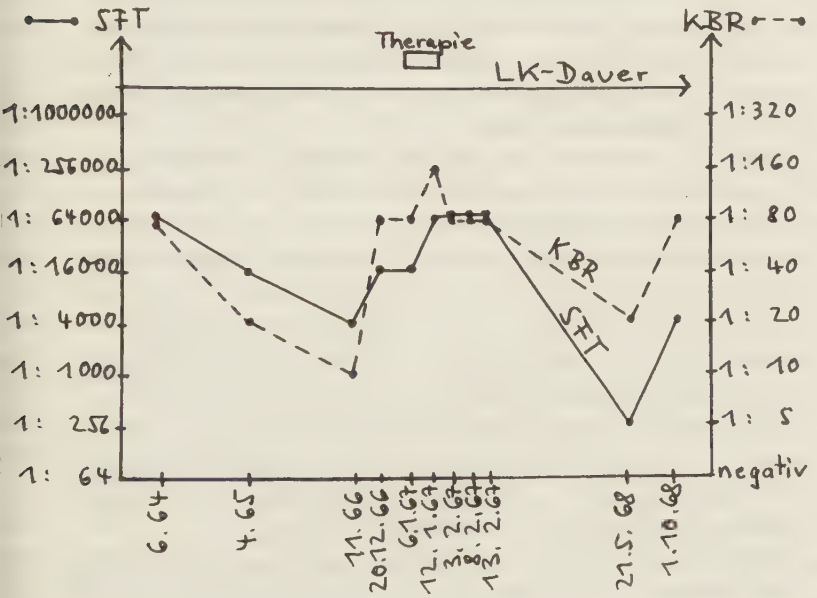
1966 hatte der Patient eine Iritis sowie verschiedenartige intestinale Beschwerden, die als Gallenblasenreizung behandelt wurden. Der Antikörperspiegel schwankte zwischen hohen und mittleren Werten. Lymphknotenschwellungen wechselnder Lokalisation bestanden weiterhin.

Im Dezember 66 fühlte er sich subjektiv wieder sehr stark beeinträchtigt. Links axillär fanden sich mehrere bohnengroße Lymphome. Der Stuhl zeigte Blutauflagerungen. Der Patient war sehr beunruhigt und leicht erregbar.

Er kam daraufhin im Januar 67 zur stationaren Aufnahme, um in üblicher Weise mit Daraprim und Solu-Supronal behandelt zu werden. Eine gründliche Durchuntersuchung erbrachte folgende Befunde: Rektoskopie, Colonkontrastdarstellung, Magenröntgen, Thorax-Röntgen und EKG o. B.; im Magensaft eine mittelgradige Subacidität; im Leberblindpunktat eine geringe Verfettung; Darmbakterien: Pyocyaneus und Pseudomonas aeruginosa; psychiatrisches Fachgutachten: erhebliche neurotische Fehlstellung

mit hypochondrischer Tendenz; BSG 4/11; Blutbild: Hb 15,5 g%, Ery 5,0 Mio/mm^3, Leuko 7700/mm^3, davon 54 % Lymphocyten und 0 % Monocyten; Leberwerte im Normbereich. Posttherapeutisch zeigte sich kein Einfluß auf Lymphome, Titerwerte und Allgemeinbefinden.

Bei der letzten Vorstellung im September 68 war der Patient objektiv und subjektiv völlig beschwerdefrei. Die KBR auf Toxoplasmose lag jedoch immer noch bei 1:80 und der SFT bei 1:4000.



Epikrise: Es handelte sich um eine Toxoplasmoseerkrankung, die durch Probeexcision vor über vier Jahren erstmals histologisch gesichert wurde. Serologische Verlaufskontrollen zeigten keinen Abfall auf latente Werte bei gleichzeitigem Weiterbestehen der verschiedensten Beschwerden, für die sich keine weitere Ursache finden ließ; wobei die subjektive Symptomatik, bedingt durch eine neurotische Fehlhaltung, aggraviert geschildert sein mag.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Von den insgesamt in unserer Ambulanz beobachteten 302 Patienten waren 220 = 72,8 % Frauen und 82 = 27,2 % Männer. Das Überwiegen des weiblichen Anteils in unserem Patientengut berechtigt jedoch nicht zu der Annahme, daß die Toxoplasmose ungleich mehr Frauen als Männer befalle, sondern erklärt sich vielmehr durch die unterschiedlich große Bedeutung, die diese Erkrankung für beide Geschlechter besitzt. Infolgedessen suchten vielmehr Patientinnen als Patienten unsere Ambulanz auf, da sie, beunruhigt durch Publikationen der Laienpresse oder besorgt durch positiven Ausfall des Sabin-Feldman Testes bzw. der Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose, eine Vorsorgeuntersuchung wünschten.
Kabelitz fand allerdings, daß Frauen überhaupt häufiger von einer Toxoplasmoseerkrankung befallen würden. Er gab die Durchseuchung mit 69,8 % Frauen gegenüber 52,1 % bei den Männern an, eine Meinung, die von anderen Autoren (Cook, J. und Jíra, J. und Bozděch, V.) nicht bestätigt wurde.

176 unserer Patienten wiesen als ein Symptom Lymphknotenschwellungen auf. Daß dafür nur bei 17 Patienten eine andere Ursache als Toxoplasmose gefunden werden konnte, beruht auf der Tatsache, daß es sich größtenteils um selektierte Patienten handelte, die erst nach positiven Kontrolluntersuchungen auf Toxoplasmose durch den Hausarzt oder durch andere Ambulanzen unseres Hauses zu uns überwiesen wurden.
Kanzow und Lenz fanden bei der ätiologischen Aufschlüsselung ihres unausgewählten Patientengutes mit Lymphomen nur bei 29 von insgesamt 114 Untersuchten Toxoplasmen als Ursache.
Die Annahme, daß akut aufgetretene Lymphknotenschwellungen in zeitlich gleicher Kombination mit hohen Titerwerten im Sabin-Feldman Test und in der Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose stets Ausdruck einer akuten Toxoplasmainfektion seien (wie es in dem von uns beobachteten Zeitraum der Fall war), ist keinesfalls immer gerechtfertigt. In früheren Arbeiten unseres Hauses (Alexander, Maeder, Müllenbrock) wurde bereits

uf einige Fälle hingewiesen, wo hoch positive Seroreaktionen
uf Toxoplasmose im Zusammenhang mit malignen Lymphomen beob-
chtet wurden. Dennoch besteht für uns an der Spezifität des
FT kein Zweifel (Müllenbrock). Bei fehlender histologischer
ntermauerung der Diagnose halten wir es daher nur dann für
erechtfertigt, von einer akuten Lymphknotentoxoplasmose zu
prechen, wenn die Lymphome relativ rasch auftreten, nicht
iteinander verbacken oder einschmelzen, gut verschieblich
leiben, kein zunehmendes Wachstum zeigen, sich verhältnis-
äßig schnell wieder zurückbilden und gleichzeitig die Sero-
eaktionen auf Toxoplasmose entsprechend hoch ausfallen.
ie von uns ermittelte primäre Lokalisationshäufigkeit der
ymphome im Cervicalbereich, die sich weitgehend mit der an-
erer Autoren deckt (Piringer-Kuchinka, Couvreur und Desmonts,
everley und Beattie, Kabelitz, Roth und Piekarski), unter-
tützt die Theorie von Kabelitz, der hierin einen Beweis für
ie Priorität des oralen Infektionsmodus gegenüber anderen
nfektionsmöglichkeiten sieht. Allerdings sahen wir nur rela-
iv selten eine Symptomatik, die auf einen Mitbefall der Me-
enteriallymphknoten schließen ließ.
insichtlich der Persistenz der Lymphome entsprechen unsere
eobachtungen etwa den in der Literatur vorhandenen Angaben
Falk, Genz, Waltersdorfer und Hinrich, Kanzow und Lenz). Von
nderen Autoren wurden kürzere Zeiträume angegeben (Piringer-
uchinka, Martin und Thalhammer, Siim).
ie Verkürzung der Lymphknotendauer bei der Gruppe der Behan-
elten um mehr als 3 Monate gegenüber der Gruppe der Unbehan-
elten mit einer statistischen Signifikanz, die etwa auf dem
% - Niveau lag, läßt den Hinweis auf einen relativen Thera-
ieerfolg nicht unbegründet erscheinen.

ie Ergebnisse der Blutbildkontrollen fielen weitgehend lite-
atursynchron aus; allerdings fanden wir eine passagere Eosi-
ophilie nur in einem Falle.

a unsere Beobachtungen keinen auffallenden Verlaufsunter-
chied zwischen febrilen und afebrilen Erkrankungen zeigten,
alten wir eine solche Unterscheidung (im Gegensatz zu Siim)

nicht für zweckdienlich.

Das in früheren Beschreibungen so häufig erwähnte Exanthem sahen wir nur in einem Falle. Es scheint wohl vorzugsweise bei den seltenen generalisierten Formen aufzutreten (Pinkerton und Weinman, Andrus, Adams, Turner und Feldman, Eyles und Coleman). Jedenfalls möchten wir es nicht als typisches Symptom einer Toxoplasmoseerkrankung gewertet wissen.

Die Unspezifität der subjektiven cerebralen Symptomatik (Müdigkeit, Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl etc.) in Zusammenhang mit dem Fehlen objektiver Kriterien sowie die Häufigkeit, mit der diese Beschwerden auch von Normalindividuen geklagt werden, setzt einer Auswertbarkeit recht enge Grenzen, sodaß auf eine detailliertere Interpretation verzichtet wird.

Bei unseren Untersuchungen fiel auf, daß Patienten mit extrem hohen Toxoplasmosetiterwerten oftmals wenig an echten klinischen Erkrankungszeichen aufwiesen und nicht selten rasch in eine latente Toxoplasmose ausgingen. Es fand sich also keine Korrelation zwischen Titerhöhe und Schwere der Erkrankung, und es zeigte sich, daß daraus kein gültiger Rückschluß auf die Prognose zulässig ist. Dieser Umstand scheint immer noch zu wenig bekannt zu sein, denn unsere Erfahrungen lehrten, daß der Grad der Beunruhigung der Patienten und mitunter auch der behandelnden Ärzte häufig proportional zur jeweiligen Titerhöhe stand, was sicher nicht gerechtfertigt ist.

Die altersmäßige Aufschlüsselung unseres Patientengutes zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Arbeiten von Cook, Feldman, Grönroos, Herzog, Menard, Piekarski, Thalhammer und Roth.

Aus den Zahlen über die Behandlungserfolge scheint sich die kurios anmutende Tatsache zu ergeben, daß in der Gruppe der Behandelten der Anteil chronisch gewordener Toxoplasmoseerkrankungen höher ist als bei den Unbehandelten. Dies ist jedoch nicht zutreffend und dadurch zu erklären, daß die Patienten, deren Leiden chronisch wurde, oft schon initial unter heftigerer Beeintrachtigung ihres Allgemeinbefindens zu lei-

den hatten und sich daher eher zu einer Behandlung entschlossen. Außerdem ließ sich die Mehrzahl der Betroffenen noch mit einiger zeitlicher Verzögerung behandeln, nachdem sie durch die permanente Höhe ihrer Serotiter auf Toxoplasmose und die anhaltende Dauer der Lymphknotenschwellungen und der anderen Beschwerden in genügend hohem Ausmaß beunruhigt war. Leider laßt sich darüber retrospektiv nichts Genaues mehr sagen, da gerade bei diesen Fällen oft der genaue Infektionstermin nur sehr unsicher ermittelt werden konnte und die Titerverlaufskontrolle dem Untersucher bei diesen Fällen verständlicherweise nicht viel weiter hilft. Sicherlich ist es also nicht so, wie hier der Anschein erweckt wurde, daß die Behandlung eher zu einer Chronifizierung führe, als wenn auf eine Therapie ganz verzichtet würde. Aber immerhin scheint es doch so zu sein, daß eine Toxoplasmosekur - vor allem, wenn sie nicht zeitgerecht durchgeführt wird - in einem gewissen Prozentsatz nicht verhindern kann, daß die Erkrankung noch über längere Zeit weiterschwelt und rezidivierende Lymphknotenschwellungen und andere Symptome verursacht. Auch langfristige oder mehrmalige Behandlung vermag daran nichts mehr zu ändern.
Die Verkürzung der Krankheitsdauer bei der Gruppe der Behandelten scheint uns ein weiterer Beweis für die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Daraprim mit Durenat zu sein. Andererseits sind die Nebenwirkungen (Leukopenie, Magenunverträglichkeit) bei genauer klinischer Kontrolle so wenig schwerwiegend, daß ein Behandlungsversuch immer gerechtfertigt erscheint, wenn die Diagnose gesichert ist und der Patient durch die Toxoplasmainfektion eine Beeinträchtigung seines Wohlbefindens erlitten hat.

Der Annahme von Kabelitz, daß Gewichtsstürze Symptom einer Mitbeteiligung intraabdomineller Organe, vorzugsweise der Leber seien, können wir uns auf Grund unserer Beobachtungen anschließen.

Ein isolierter Befall des ZNS mit Toxoplasmen muß wohl ein seltenes Ereignis sein. In unserem Beobachtungszeitraum fanden sich jedenfalls nur 5 = 1,6 % Patienten, die keine Lymph-

knotenschwellungen aufwiesen, jedoch über starke Kopfschmerzen und Müdigkeit klagten. Ob es sich in diesen Fällen um eine echte isolierte ZNS-Toxoplasmose gehandelt hat, muß jedoch offenbleiben, da der positive Nachweis nicht geführt wurde.

Dahingegen waren rund 30 % unserer Fälle von akuter Lymphadenopathia toxoplasmotica durch psychische Störungen bzw. unspezifische ZNS-Symptomatik kompliziert, wobei fraglich bleibt, ob sie Folgen der Toxoplasmainfektion sind.
Ein Erklärungsmodus für die Frage nach dem Grund des unbefriedigenden Therapieergebnisses bei Toxoplasmabefall des ZNS mag die Überlegung sein, daß die Therapie meist erst zu einem Zeitpunkt einsetzte, als bereits eine Encephalitis toxoplasmotica abgelaufen war. Die subjektive Symptomatik (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Leistungsknick) ist also möglicherweise ein unzureichender Parameter für den Behandlungserfolg, da sie sowohl Ausdruck des akuten Geschehens als auch der Restzustand nach abgelaufener Infektion sein kann. Es kommt also darauf an, durch Titerverlaufsbeobachtungen zu klären, welches Stadium der Infektion vorliegt, da mit der Rechtzeitigkeit der Behandlungserfolg wächst.

Bei denjenigen 5 % unserer Patienten, die gleichzeitig an akuten oder chronischen Beeintrachtigungen der Funktionen des Mittelohres litten, neigten wir im allgemeinen der Auffassung zu, daß es sich in der Mehrzahl dieser Fälle um ein zufälliges Zusammentreffen atiologisch nicht miteinander verwandter Ereignisse handelte. Doch läßt der beschriebene Fall eines akuten Hörverlustes mit gleichzeitig akutem Titeranstieg Raum für die begründete Mutmaßung, daß es sich hier um eine Folge der Toxoplasmainfektion gehandelt haben könnte.

Ob es sich bei den Patienten mit appendicitischen Beschwerdebildern um einen Befall der Mesenteriallymphknoten handelte, wagen wir nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Szintigraphische Untersuchungen mit Radiogold (Franke) vermögen hier vielleicht in Zukunft mehr Klarheit zu schaffen.
Unsere Beobachtung, daß rund 50 % unserer Patienten mit Abdo-

minaltoxoplasmose chronisch erkrankten, deckt sich mit den Erfahrungen von Kabelitz.

Dahingegen konnten unsere Untersuchungen ein häufigeres Vorkommen von Herz- und Lungenbeteiligung, wie es von Jack, Lelong und Mitarbeitern beschrieben wurde, nicht bestätigen. Die Mehrzahl neuerer Arbeiten auf diesem Gebiet berichten gleichfalls nur höchst selten über Beobachtungen von Lungen- oder Herzbefall.

Die an unserer Patientengruppe mit Augenbefall erhobenen Befunde einer Deutung zu unterziehen, erscheint uns nicht ganz einfach. Der folgende Vorstellungsversuch muß deshalb auf hypothetische Formulierungen beschränkt bleiben, weil exakte Untersuchungen zu diesem Themenkreis erst in beschränktem Umfange vorliegen:
Nach erfolgter Infektion mit Toxoplasma gondii kommt es zur Besiedlung der nächstlokalisierten Lymphknotengruppen als erster Filterstation. Hier vermehren sich die Parasiten intracellular, bilden Pseudocysten, die schließlich rupturieren, und es kommt zur Ausschwemmung in die Blutbahn und damit zur temporären Parasitämie. In der Folgezeit bildet sich ein Antikörperspiegel unterschiedlicher Höhe aus, der zum Absterben bzw. zur Encystierung der Erreger Anlaß gibt. Bei einer Störung des Gleichgewichts zwischen Antikörpertiterhöhe einerseits und Erregervirulenz andererseits vermag sich dieser Vorgang zu wiederholen, und damit können neue Organe besiedelt werden. Normalerweise reagiert das Abwehrsystem des Organismus sehr rasch, sodaß es nicht zu nennenswerten pathologischen Reaktionen der befallenen Organe kommt. Anders ist es jedoch, wenn im Zuge einer temporären Parasitämie das Auge befallen wird, da hier - auf Grund der bestehenden Schranke zwischen Blut und Kammerwasser (Desmonts, Remky) - eine andere Antikörperkonzentration herrscht. Der antikörperstimulierende Reiz, der von aktiven Toxoplasmen hier ausgeht, vermag nicht in gleichem Umfange die Abwehrsysteme zu aktivieren, sodaß verständlich scheint, daß hier lokale Rezidive wesent-

lich haufiger sind, und daß sie zu anatomisch größeren Veränderungen führen, länger bestehen bleiben und therapeutisch schwieriger zu beeinflussen sind. Auch das höhere Durchschnittsalter findet so seine plausible Erklärung, denn mit zunehmender Krankheitsdauer steigt die Wahrscheinlichkeit, daß ein solches Ereignis eintritt.

Die zum Problemkreis Toxoplasmose und Gravidität gemachten Beobachtungen an unseren Patientinnen entsprachen im wesentlichen dem vom "Berliner Arbeitskreis" entworfenen Vorstellungsbild, und zwar: 1) daß alte latente, subklinische oder chronische Toxoplasmainfektionen Anlaß zu Aborten geben können, wenn nämlich im ersten Trimenon im Rahmen der Nidation abgekapselte Erregerkolonien im Endometrium durch den Syncytiotrophoblasten eröffnet werden und zur Infektion der Frucht führen, die dann alsbald abstirbt und ausgestoßen wird; 2) daß jedoch frisch acquirierte Toxoplasmainfektionen in Abhängigkeit vom Infektionstermin das Schwangerschaftsprodukt in verschiedenem Ausmaß schädigen können - von leichter Meningoencephalitis bis zur Totgeburt; 3) daß die Behandlung von Frauen, die wegen Genitaltoxoplasmose habituell abortieren, nur von geringer Erfolgsaussicht sein dürfte; 4) daß jede Frau, die während der Schwangerschaft akut mit Toxoplasmen infiziert wird, unverzüglich zu therapieren ist; 5) daß alle Bestrebungen darauf gerichtet sein sollten, frische Toxoplasmainfektionen während der Schwangerschaft rechtzeitig zu erfassen, da hierdurch die Möglichkeit gegeben ist, entweder eine Miterkrankung der Frucht ganz zu verhindern oder die Folgen der schon eingetretenen Fruchtschadigung gering zu halten.

Die Frage, ob es überhaupt chronische und rezidivierende Toxoplasmoseerkrankungen gibt, möchten wir auf Grund unserer Untersuchungen bejahen. Fast 10 % der von uns beobachteten Patienten entsprachen in ihrem Krankheitsverlauf dem einer chronischen Toxoplasmose. Wir hatten Gelegenheit, diese durchschnittlich über vier Jahre hinweg zu verfolgen. Das Durchschnittsalter lag hier erwartungsgemäß mit 30,7 Jahren um ca.

vier Jahre höher als bei den übrigen Patienten.
Von diesen 27 Patienten hatten 12 außer einer Lymphadenitis toxoplasmotica gleichzeitig abdominale Symptome, meist als Hepatopathie in Form einer interstitiellen Hepatitis; allerdings meist nicht als primär chronische Organtoxoplasmose, sondern eher während eines späteren Rezidivs als endogene Reinfektion hinzugetreten. Die Meinung von Kabelitz, daß nicht der akute, sondern der primär chronische Verlauf zum gewöhnlichen Bild der Toxoplasmose gehöre, können wir daher nicht voll bestätigen.
Entzündliche Mikrogranulome im Sternalmark, wie sie von Bang, Budzilovicz und Kabelitz als Substrat der chronischen Toxoplasmose beschrieben wurden, kommen bei uns ebenfalls nicht zur Darstellung; allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß ein Großteil unserer Patienten eine Sternalmarkspunktion ablehnte und daher diesbezüglich nicht beurteilt werden kann.

Im Gegensatz zu Hahn, Lelong und Desmonts, Jacobs sowie Roth und Piekarski sind wir nicht der Meinung, daß die Titerkonstellation "niedrig positiver SFT und negative KBR" bei chronischer Toxoplasmose über lange Zeit besteht, sondern halten dies eher für eine inaktive Latenzphase, die entweder einen abgeschlossenen ruhenden Prozeß anzeigt oder aber erneut exacerbieren und damit zu einem Rezidiv Anlaß geben kann. Ein solches Ereignis sahen wir relativ häufig, siehe Fall 9, 12, 13, 15, 17, 18, 22. Welche Bedingungen das Entstehen eines solchen Rezidivs begünstigen, konnte nicht befriedigend geklärt werden; vermutlich handelt es sich um eine erneute Erregerinvasion aus einer rupturierten Cyste, die entweder umliegendes Gewebe zerstören und somit zu einem lokalen Rezidiv Anlaß geben kann, oder die Erreger werden von regionären Lymphknoten als nächster Filterstation aufgefangen und geben dort zu einer erneuten Lymphadenitis Anlaß. Eine allgemeine Parasitämie scheint nicht mehr aufzutreten; dafür spricht die Tatsache, daß zu späteren Zeitpunkten nie ein Erregernachweis im Blut gelang - vermutlich deshalb nicht, weil der bereits bestehende Antikörperspiegel einen Großteil der Parasiten so-

fort inaktiviert und außerdem sehr rasch wieder aufgebaut werden kann, auch wenn er vorher abgesunken war. Für die Vorstellung einer intermittierenden Erregereinschwemmung spricht das gleichzeitige Auftreten rezidivierender Fieberschübe, das wir bei 11 unserer Patienten beobachten konnten.
Eine chronische Hauttoxoplasmose (Bamatter) sahen wir in keinem Fall. Auch eine isolierte Muskel- und Myocardtoxoplasmose dürfte außerordentlich selten sein. Immerhin könnte es sich im Fall 14 um einen Toxoplasmenbefall des m. deltoideus gehandelt haben.
Das Hauptmanifestationsorgan auch der chronischen Toxoplasmose scheinen die Lymphknoten zu sein. In Einzelfällen bestand sie sogar ausschließlich in einer Lymphadenitis toxoplasmotica (Fall 17 und 21), die über Jahre mit Lymphknotenschwellungen wechselnder Lokalisation einherging. Wenn diese auch im allgemeinen gutartig zu sein pflegen, so mahnt doch Fall 11 zu besonderer Vorsicht. Ob bei diesem Casus allein der chronische Entzündungsreiz durch die fortschwelende Toxoplasmose, die zweimal histologisch gesichert wurde, zur malignen Entartung führte, oder ob zusätzlich die Entzündung, die im Anschluß an den Desensibilisierungsversuch auftrat, eine Rolle spielte, muß letztlich offenbleiben. Auf jeden Fall sollten alle langfristig bestehenden Lymphome sorgfältig klinisch beobachtet werden und beim geringsten Verdacht (Einschmelzung, Verbackung, schlechte Verschieblichkeit, Größenzunahme etc.) einer erneuten Probeexcision zugeführt werden.
Als besonders auffällig bei unseren chronischen Toxoplasmosefällen imponierte die immer wieder geklagte cerebrale Symptomatik, oft im Zusammenhang mit psychischen Alterationen. Die oft erhebliche subjektive Beeintrachtigung des Leistungsvermögens, die vor allem morgendlich auftretenden Stirnkopfschmerzen, die Störungen des Schlaf-Wachrhythmus mit pathologisch leichter Ermüdbarkeit, die vegetativen Sensationen sowie die allgemeine Reizbarkeit und die depressiven Verstimmungen sollen nach Kocher, Kaeser und Turmser Ausdruck einer herdförmigen granulomatösen Encephalitis sein, die im EEG

nicht nachgewiesen werden kann. Fall 9, 10, 12, 13, 14, 15, 19, 20 und 23 paßten etwa in diesen Rahmen; fragwürdig bleibt Fall 22. Die relativ übereinstimmende Einförmigkeit der geklagten Beschwerden scheint uns hier doch für ein korrelierendes anatomisches Substrat im ZNS-Bereich zu sprechen.
Im Hinblick auf die Tatsache, daß es sich hierbei ausnahmslos um Patienten handelt, die über mindestens 18 Monate permanent erhöhte Werte in beiden Seroreaktionen auf Toxoplasmose aufwiesen und samtlich langfristig Lymphknotenschwellungen hatten, glauben wir, alle die Patienten eliminiert zu haben, die als primär psychisch gestörte Personen oft auf dem Boden einer zufällig entdeckten positiven Toxoplasmoseserologie nun sekundär fixierte Organneurosen entwickeln und bei nur kurzfristiger Beobachtungsdauer leicht auch vom behandelnden Arzt als chronische Toxoplasmosekranke etikettiert werden können.

Im Blutbild fand sich keine einheitliche Tendenz; am ehesten fiel eine Lympho- und Monocytose auf (Fall 11, 14, 16).
Flora und Barlotta halten eine Anaemie und Splenomegalie für typisch bei chronischer Toxoplasmose. Wir sahen eine Splenomegalie nur einmal flüchtig (Fall 10), und eine Anaemie fand sich nur selten.

Von unseren 27 chronischen Patienten wurden 24 ein- oder mehrmalig behandelt. Der mangelhafte Therapieerfolg - es kam im allgemeinen nur zu einer vorübergehenden Lymphknotenverkleinerung sowie zu einem kurzfristigen Abfall des Sabin-Feldmantestes und der Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose, oft von noch stärkerem posttherapeutischem Anstieg gefolgt - erklärt sich durch die Tatsache, daß die zur Zeit gebräuchlichen Toxoplasmosetherapeutika encystierte, abgekapselte Erreger nicht abzutöten vermögen, da sie nicht durch die Cystenwand permeieren können. Da mit Ausnahme von Fall 12 alle Patienten zu einem Zeitpunkt einer Behandlung unterzogen wurden, der Monate nach dem Infektionstermin lag, bleibt Raum für die Spekulation, ob eine rechtzeitige Therapie eine Chronifizierung hätte vermeiden können. Bis zur wünschenswerten

Schaffung eines Pharmakons für chronisch Erkrankte bleibt daher die rechtzeitige (so früh wie möglich) Therapie das Mittel der Wahl.

Die Prognose quoad vitam scheint nach unseren Beobachtungen günstig, die Prognose quoad sanationem nach den bisher vorliegenden Erfahrungen insofern nicht ganz ungünstig, als es einerseits noch nach Jahren aus bisher unbekannten Gründen zu Spontanausheilungen kommen kann und andererseits auch nach jahrelangem Bestehen die destruktiven Veränderungen auf ein relativ geringes Maß beschränkt bleiben können.

Zusammenfassung

Nach kurzer Übersicht über das bisherige Wissen über die Toxoplasmose in der Fachliteratur werden die Beobachtungen an insgesamt 302 Patienten einer ambulanten Toxoplasmosesprechstunde beschrieben; die Aufgabenstellung, Methodik und Zielsetzung einer solchen Ambulanz wird kurz umrissen.
Folgende Manifestationen der Erkrankung werden zum Teil an Hand von einzelnen Falldarstellungen diskutiert:

176 Lymphknotenschwellungen (17 davon anderer Genese). 119 werden als akute Erstinfektionen eingestuft, 42 sind histologisch gesichert.
Berücksichtigung findet hierbei: Lokalisation, Persistenzdauer, Begleitsymptomatik wie Fieber, Blutbild, Exanthem und andere Organmitbeteiligungen sowie die Therapieergebnisse.

80 Patienten mit unspezifischen Symptomen, die an eine ZNS-Erkrankung denken lassen. Auf die Schwierigkeit der Abgrenzung echter Encephalitis toxoplasmotica-Fälle gegenüber toxoplasmoseunabhängig psychisch veränderten Patienten und auf Therapieergebnisse wird näher eingegangen.

15 Beeinträchtigungen der Funktionen des Innenohres mit teils fraglich ätiologischem Zusammenhang. Darstellung eines Falles von akutem Hörsturz.

30 Patienten mit Beschwerden im Abdominalbereich, davon 15 Hepatopathien mit 5 histologisch gesicherten interstitiellen Hepatitiden.

3 interstitielle Pneumonien leichter Verlaufsform. Keine gesicherte Myocarditis toxoplasmotica.

12 Augenbeteiligungen (7 mit Retinitis centralis bzw. exsudativa, 3 mit Chorioretinitis, 1 Ablatio retinae und 1 Glaskörpertrübung fraglichen Zusammenhangs) mit hoher Rezidivneigung, die therapeutisch kaum zu beeinflussen waren.

33 Patienten mit ein- oder mehrfachen Aborten

33 Patienten in der Schwangerschaft; davon wurden 10 behandelt; zwei von ihnen, die trotzdem Kinder mit connataler Toxoplasmose geboren haben, werden einzeln besprochen.

Besonders ausführlich wird über 15 Falle von sogenannter chronischer Toxoplasmose berichtet. Abschließend wird versucht, die Besonderheiten dieser Verlaufsform darzustellen und literaturkritisch zu interpretieren.

Literatur:

1) Alexander, C. M. and J. W. Callister
Toxoplasmosis of the Newborn
Arch. Path. 60, 563 - 574 (1955)

2) Alexander, M.
Toxoplasmose, Wissen und Praxis Nr. 35/1964
G. Lüttke-Verlag Berlin

3) Alexander, M. et al.
Wirkung von Toxoplasmin auf die Lymphknoten der weißen Maus
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.
72. Kongr. 1966, S. 331 ff.
J. F. Bergmann, München - 1966

4) Alexander, M., Maeder, H. U. und D. Müllenbrock
Der Sabin-Feldman Test bei tierexperimentell erzeugten Tumoren
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 74, 660 - 662 (1968)

5) Alexander, M.
Diagnostische Möglichkeiten bei der Toxoplasmose des Erwachsenen
Dtsch. med. Wschr. 95, 608 - 609 (1969), H. 12

6) Alexander, M.
Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose
Med. Klinik 65, 283 (1970)

7) Armstrong, Ch. and F. G. Mc Murray
Toxoplasmosis Found by Recovery of Toxoplasma gondii from Excised Axillary Gland
J. A. M. A. 151, 1103 (1953)

8) Adams, F., M. Cooney, J. M. Adams and P. Kabler
Experimental Toxoplasmosis
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 70, 258 (1949)

9) Bachmann, F., Kaiser, G., Martenet, A. C.
Die erworbene Erwachsenentoxoplasmose
Helv. med. Acta 29, 101 - 182 (1962)

10) Bamatter, Süter, Luenberger und Roth
Schweiz. Z. Path. und Bakt. 5, 531 - 538 (1948)

11) Bamatter, F.
Toxoplasmose. Mit besonderer Berücksichtigung der Embryopathia toxoplasmotica
in: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde 3, 652 (1952)

12) Bartorelli, C., A. Berengo
La Toxoplasmosi
Relazione al LXV Congresso della Società Italiana di Medicina Interna (Roma 1964)

13) Berger, J.
Zur Epidemiologie der Toxoplasmose
Arch. Hyg. 152, 523 - 535 (1968), H. 5/6

14) Beverley, J. K. A. and C. P. Beattie
Glandular Toxoplasmosis. A Survey of 30 Cases
Lancet 1954 II, 379 - 384

15) Beverley, J. K. A., E. Skipper and S. C. Marshall
Acquired Toxoplasmosis with a Report of a Case on Laboratory Infection
Brit. Med. J. I, 577 - 578 (1955)

16) Binkhorst, C. D.
Zur klinischen Diagnose der Augentoxoplasmose
Ann. paediat. (Basel) 171, 235 - 239 (1948)

17) Bland, J. O. W.
Glandular Fever II. The Protozoal Nature of the Experimental Disease
Brit. J. Exper. Path. 12, 311 (1931)

) Böhm, W.
Die Lymphknotentoxoplasmose des Erwachsenen
Path. et Microbiol. (Basel) 25, 170 (1962)

19) Brown, J. and L. Jacobs
Adult Toxoplasmosis. Report of a Case Due to Laboratory Infection
Ann. int. Med. 44, 465 - 574 (1956)

20) Bühler, F.
Contribution on the clinical aspects of acquired toxoplasmosis
Schweiz. Med. Wschr. 98, 1739 - 1743 (1968)

21) Castellani, A.
Note on Certain Protozoa-like Bodies of Protracted Fever and Splenomegaly
J. Trop. Med. 17, 113 (1914)

22) Chalmers, A. J. and Kamar, A.
Toxoplasma Pyrogenes Castellani
J. Trop. Med. 23, 45 (1920)

23) Conrads, H.
Nachweis von Toxoplasmen im Kammerwasser bei erworbener Toxoplasmose
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 30 (1961)

24) Couvreur, J. et G. Desmonts
Toxoplasmose acquise mononukleose infectieuse, Diagnostik differential et frequence respective
Nouv. Rev. Franc. Haemat. 1, 345 (1961)

25) Dallenbach, F. und Piekarski, G.
Über den Nachweis von Toxoplasma gondii im Gewebe mit Hilfe fluoreszenzmarkierter Antikörper (Methode nach Coons)
Virchows Arch. path. Anat. 333, 607 (1960)

26) Desmonts, G., A. Baron, G. Offret, J. Couvreur et M. Lelong
Arch. opht. (Paris) 20, 137 (1959)

27) Essbach, H.
Die Toxoplasmose vom Standpunkt des Pathologen
in: Kirchhoff, H., Kräubig, H.
Toxoplasmose, Göttinger Symposion 18. - 19. Nov. 1960

28) Eyles, D. E. and N. Coleman
Synergistic Effect of Sulfadiazine and Daraprime against Experimental Toxoplasmosis in the Mouse
Antibiotics and Chemotherapy 3, 483 (1953)

29) Falk, W. und R. Waltersdorfer-Hinrichs
Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose im Kindesalter
Ann. paediat. 201, 349 - 364 (1963)

30) Fanghähnel, M.
Connatale Toxoplasmosefahndung, eine Zusammenarbeit von Geburtshelfer und Kinderarzt
Zbl. Gynäk. 91, 22 - 31 (1969), H. 1

31) Flora, M., Barlotta, M. D., Manuel Ochoa, Jr., M. D., F. A. C. P., Harold, C., Neu, M. D., F. A. C. P., and John E. Ultmann, M. D., F. A. C. P.
Toxoplasmosis, Lymphoma or Both?
Ann. Int. Med. 70, 517 - 528 (1969), New York

32) Franke, H. und Horst, G.
Zur Frühdiagnose und Therapie der Erwachsenentoxoplasmose
Dtsch. Med. Wschr. 76, 1049 (1951)

33) Franke, H.
Toxoplasmose
in: Klinik der Gegenwart, Bd. I, München 1967, E1 - E14 n

34) Franke, H.
Diagnosis of a concealed toxoplasmosis
Med. Klinik 63, 1355 (1968)

35) Franke, H.
Über die histologisch und serologisch diagnostizierbare Lymphadenitis toxoplasmotica
Dtsch. med. Wschr. 94, 948 - 955 (1969), H. 17

36) Frenkel, J. K.
Uveitis and Toxoplasmin Sensivity
Am. J. Ophth. 32, 127 - 135 (1949)

37) Gard, S., J. H. Magnusson
A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy
Acta med. scand. 141, 59 (1951)

38) Geissler, E. und Osswald, P.
Die Toxoplasmose im Kindesalter
Münch. Med. Wschr. 33, 1556 - 1567 (1965)

39) Genz, H.
Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960

41) Genz, H.
Therapiewoche 12, 981 (1962)

42) Genz, H.
Die Symptomatik der erworbenen und der angeborenen Toxoplasmose
Der Internist, 4. Jahrgang, Heft 10, Okt. 1963

43) Geyer, E.
On the clinical feature of masked abdominal toxoplasmosis
Dtsch. Ges. 23, 1393 - 1398 (1968)

44) Geyer, E.
Erworbene Toxoplasmose
Zschr. inn. Med. 24, (1969), H. 4

45) Granz, W. und W. Böhm
Dtsch. med. Wschr. 88, 873 (1963)

46) Hahn, E. und L. Afzelius-Alm
Ärztl. Wschr. 1957, S. 993

47) Hellbrügge, Th. F.
Connatale Toxoplasmose. Klinische, pathologisch-anatomische, serologische und tierexperimentelle Beobachtungen
Verlag Dr. Edmund Banaschewski 1957, München - Gräfelfing

48) Hörmann, J.
Laborinfektion mit Toxoplasma gondii. Beitrag zum klinischen Bild der akuten Erwachsenentoxoplasmose
Zschr. f. inn. Med. 10, 150 - 152 (1955)

49) Hoffbauer, H. und Schmidtke, L.
Z. Geburtsh. und Gynäk. 199, 298 (1963)

50) Hoffbauer, H.
Nachweis von Toxoplasmen im Menstrualblut mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik
Münch. med. Wschr. 111, 969 - 976 (1969), H. 18

51) Jacobs, L., K. Cooke and H. C. Wilder
Serologic data on Adult with Histologically Diagnosed Toxoplasmic Chorioretinitis
Tr. Amer. Acad. Ophth. 58, 193 - 200 (1954)

52) Jacobs, L., J. K. Fair and J. H. Bickerton
Adult Ocular Toxoplasmosis: Report of a Parasitologically Proved Case
Arch. Ophth. 52, 63 - 71

53) Janssen, P.
Klin. Wschr. 48, 25 - 30 (1970), H. 1

54) Janku, J.
Die Pathogenese und pathologische Anatomie des sogenann-

ten angeborenen Koloboms des gelben Flecks im normal großen sowie im mikroophthalmischen Auge mit Parasitenbefund in der Netzhaut
Ceskoslovenská parasitologie 6, 1 (1959)

55) Jírovec, O., J. Jíra, V. Schuhová, V. Bozděch
Studium mit dem Toxoplasmintest II. Vergleich von Toxoplasmaantigen verschiedener Herkunft. Beziehungen zwischen Toxoplasmin- und Tuberkulintest. Koinzidenz der Toxoplasmosetests
Zbl. Bakt. I Orig. 175, 141 (1959)

56) Jírovec, O., J. Jíra
Zbl. Bakt. I Orig. 181, 110 (1961)

57) Kabelitz, H. J.
Die erworbene Toxoplasmose. Klinische und serologische Beobachtungen bei akuten und chronischen Formen
Münch. med. Wschr. 24, 1043 - 1047 (1959)

58) Kabelitz, H. J.
Therapie der Toxoplasmose
Münch. med. Wschr. 26, 1127 - 1128 (1959)

59) Kabelitz, H. J.
Diagnostische Bedeutung und klinische Auswertung der Toxoplasmoseseroreaktionen und des Toxoplasmin-Hauttests
Z. Tropenmed. Parasit. 11, 287 - 298 (1960)

60) Kabelitz, H. J.
Klinik, Haematologie, Serologie, Therapie und Differentialdiagnose der Lymphdrüsentoxoplasmose
Dtsch. Arch. Klin. Med. 206, 583 - 600 (1960)

61) Kabelitz, H. J.
Klinik der erworbenen Toxoplasmose
Beiträge zur praktischen Medizin.
Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart 1962

62) Kabelitz, H. J. und W. D. Heidemann
Untersuchungen zur Bewertung des Toxoplasmintests
Med. Klin. 61, 101 - 103 (1966), Nr. 3

63) Kanzow, U. und R. Lenz
Lymphknotentoxoplasmose
Med. Welt 30, 1601 - 1604 (1964)

64) Kass, E. H., St. B. Andrus, R. D. Adams, F. C. Turner and H. A. Feldman
Toxoplasmosis in the Human Adult
Arch. int. Med. 89, 759 - 782 (1952)

65) Kayhoe, D. E., L. Jacobs, H. K. Beye and N. B. Mc Collough
Acquired Toxoplasmosis
New Engl. J. Med. 257, 1247 (1947)

66) Kirchhoff, H. und H. Kräubig
Toxoplasmose. Praktische Fragen und Ergebnisse
Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
Mit Beiträgen von W. Anders, J. Boch, H. Essbach, H. J. Kabelitz, H. Kirchhoff, H. Kräubig, H. Langer, G. Piekarski, H. Remky, I. Röse, O. Thalhammer und H. Werner

67) Kocher, R.
Zur Erwachsenentoxoplasmose des ZNS
Praxis, Bern 58, 427 - 437 (1969), H. 14

68) Kräubig, H.
Erste praktische Erfahrungen mit der Prophylaxe der connatalen Toxoplasmose
Med. Klin. 58, 1361 (1963)

69) Kräubig, H.
Geburtsh. und Frauenheilk. 25, 531 (1965)

70) Krug, K.
Beitrag zur Klinik und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose
Tagungsbericht inn. Med. 4, 52 - 55 (1966), 13

71) Krug, K.
Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose
Internist. Prax. 8, 103 (1968)

72) Kunert, H. und L. Schmidtke
Z. Hyg. 136, 163 (1953)

73) Laessker, G.
Die Bedeutung serologischer Untersuchungen bei Schwangeren für die Verhütung und Diagnostik der angeborenen Toxoplasmose
Zschr. Kinderheilk. 105, 132 - 141 (1969), H. 2

74) Lais, J.
Versuche zur Toxoplasminbehandlung bei der chronischen Toxoplasmose
Diss. 21. 8. 70

75) Lamb und Feldman
Risk in acquiring Toxoplasma antibodies
J. Amer. Med. Ass. 206, 1305 - 1306 (1968), Nr. 6

76) Lang, W.
Clinical problems of acquired toxoplasmosis
Internist (Berlin) 6, 355 - 360 (1965)

77) Langer, H. und H. Geissler
Nachweis von Toxoplasmen bei Aborten und Frühgeburten
Arch. Gynäk. 192, 304 - 307 (1960)

78) Langer, H.
Die Bedeutung der latenten mütterlichen Toxoplasmainfektion für die Gestation
in: Kirchhoff, H. und H. Kräubig
Toxoplasmose. Praktische Fragen und Ergebnisse
Thieme-Verlag, Stuttgart 1966

79) Lelong, M., J. Bernard, G. Desmonts et J. Couvreur
Arch. Franc. pédiatr. 17, 3 (1960)

80) Magnusson, J. H.
Toxoplasmosens Klinik
Nordisk. Med. 45, 344 - 349 (1951)

81) Menard, R.
Untersuchungen mit Toxoplasmaseroreaktionen an gesunden Personen und auf Toxoplasmose verdächtigen Patienten
Inaug. Diss. Bonn 1954

82) Mohr, W.
Die Toxoplasma gondii-Infektion als latente Infektion und akute Krankheit
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 611 (1954)

83) Mohr, W. und G. Piekarski
Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Krankheit
Dtsch. Med. Wschr. 89, 1373 - 1378 (1964)

84) Mohr, W. und E. Fliedner
Klinische und diagnostische Probleme der Toxoplasmose
Mschr. Kinderheilk. 117, 508 - 511 (1969)

85) Müllenbrock, D.
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über den SFT bei Hämoblastosen und Tumoren
Diss. 12. 11. 69

86) Nicolle, M. M. C. und L. Manceaux
Sur une protozoair nouveau du gondi
Arch. Inst. Pasteur de Tunis 4, 97 (1909)

87) Noetzel, H.
Tödlich verlaufende Toxoplasmose bei einem Erwachsenen
Beitrag path. Anat. Jena 111, 419 - 425 (1951)

88) Paige, B. H., D. Cowen and A. Wolf
Toxoplasmic Enzephalitis V. Further Observations of Infantile Toxoplasmosis: Intrauterine Inception of the Disease, Visceral Manifestation
Am. J. Dis. Child 63, 474 (1942)

89) Paul, J.
Zur postnatal erworbenen Toxoplasmose bei Kleinkindern
Dtsch. Med. Wschr. 91, 389 - 395 (1966)

90) Piekarski, G. und A. Westphal
Grundlagen und Voraussetzungen für den Toxoplasma-Farbtest nach Sabin und Feldman
Ärztl. Wschr. 6, 249 - 251 (1951)

91) Piekarski, G.
Zur Diagnostik der Toxoplasmose
Münch. Med. Wschr. 102, 842 (1960)

92) Piekarski, G.
Über immunbiologische Methoden zum Nachweis von Toxoplasma gondii im Mensch und in Tieren.
in: Kirchhoff, H. und H. Kräubig
Toxoplasmose, Göttinger Symposion 18. - 19. Nov. 1960

93) Pillat, A. und O. Thalhammer
Granulomatöse (knötchenförmige) Iridocyclitis als Manifestation der erworbenen Toxoplasmose
Graefe Arch. Augenheilk. 1957

94) Pinkerton, H. und D. Weinman
Toxoplasmainfection in man
Arch. Path. 30, 374 (1940)

95) Pinkerton, H. und R. G. Henderson
Adult Toxoplasmosis: A Previously Unrecognized Disease Entity Simulating the Typhus Fever Spotted Group
J. A. M. A. 116, 807 - 814 (1941)

96) Piringer-Kuchinka, A.
Eigenartiger mikroskopischer Befund an excidierten Lymphknoten
Verh. Dtsch. Ges. Path. 36, 352 (1953)

97) Piringer-Kuchinka, A., I. Martin und O. Thalhammer
Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung
Virchows Arch. path. Anat. 331, 522 - 535 (1958)

98) Prior, J. A., C. R. Cole, F. L. Docton, S. Saslaw and D. M. Chamberlain
Toxoplasmosis: IV. Report of three Cases with Particular Reference to Asymptomatic Toxoplasma Parasitemia in a Young Woman
Arch. Int. Med. 92, 314 - 320 (1953)

99) Remky, H., H. J. Küchle und R. Vollbrechtshausen
Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 794 (1957)

100) Remky, H.
Toxoplasmosis, argumenta et documenta ophthalmologica
J. F. Lehmanns-Verlag München, 1962

101) Remky, H.
Vergleichende Untersuchungen von Kammerwasser und Serum
Klin. Mbl. Augenheilk. 153, 617 - 623 (1968), H. 5

102) Rieger, H.
Die Augenveränderungen bei der Toxoplasmosis acquisita
in: Toxoplasmose, hsg. von Kirchhoff, H. und H. Kräubig
Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

103) Robb-Smith, A. H. T.
Reticulosis and reticulosarcoma: histological classification
J. Path. Bact. 47, 457 (1938)

104) Roth, F. und G. Piekarski
Über die Lymphknotentoxoplasmose der Erwachsenen
Virchows Arch. path. Anat. 332, 181 - 203 (1959)

105) Sabin, A. B.
Toxoplasmic Encephalitis in Children
J. A. M. A. 116, 801 - 807 (1941)

106) Sabin, A. B. and H. A. Feldman
Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomen Affecting a Protozoan Parasite (Toxoplasma)
Science 108, 660 - 663 (1948)

107) Sabin, A. B., H. Eichenwald, H. A. Feldman and L. Jacobs
Present Status of Clinical Manifestations of Toxoplasmosis in Man. Indications and Provisions for Routine Serologic Diagnosis
J. A. M. A. 150, 1063 - 1069 (1952)

108) Schmidtke, L.
Internist 4, 425 (1963)

109) Sexton, R. C. jr., D. E. Eyles and R. E. Dillmann
Adult Toxoplasmosis
Amer. J. Med. 14, 366 - 377 (1953)

110) Sigg, R. H.
Beitrag zur Kenntnis der erworbenen Toxoplasmose
Helv. Med. Acta 31, 460 - 463 (1964)

111) Siim, J. C.
Acquired Toxoplasmosis. Report of Seven Cases with Strongly Positive Serologic Reaktions
J. A. M. A. 147, 1641 - 1645 (1951)

112) Siim, J. C.
Klinik und Diagnose der erworbenen Toxoplasmose
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 607 - 611 (1954)

113) Siim, J. C.
Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa: clinical and pathological aspects
Ann. N. Y. Acad. Sci. 64, 185 (1956)

114) Siim, J. C.
Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa (Copenhagen 1961)

115) Skipper, E., J. K. A. Beverley and C. P. Beattie
Acquired Toxoplasmosis (with a Report of Two Cases Simulating Glandular Fever and One possible Case Resembling Typhus)
Lancet 1954 I, 287 - 290

116) Splendore, A.
Un nuovo protozo parasite de conigli
Rev. Soc. Scient. Sao Paolo 3, 109 (1908)

117) Stejskal
Die erworbene Toxoplasmose
Mschr. Kinderheilk. 116, 623 - 626 (1968), H. 12

118) Straub, W.
Toxoplasmose des Auges. Experimentelle Untersuchungen über die Art und den Verlauf der Erkrankungen bei Kaninchen und Meerschweinchen
Bibliotheca Ophthalmologica 41 (1955)

119) Stroem, J.
Toxoplasmosis Due to Laboratory Infection
Acta med. Scand. 139, 244 - 252 (1951)

120) Summers, W. A.
The Effects of Oral Administration of Aureomycin, Sulfathiazole, Sulfamerazine and 4,4'-diaminophenylsulfone on Toxoplasmosis in Mice
Am. J. Trop. Med. 29, 889 - 895 (1949)

121) Thalhammer, O.
Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier
Verlag für Med. Wissenschaften W. Maudrich, Wien 1957

122) Thalhammer, O.
Die Diagnose und Behandlung einer Toxoplasmainfektion in der Graviditat
Dtsch. Med. Wschr. 85, 177 - 179 (1960)

123) Thomascheck, G., L. Schmidtke und H. Genz
Z. Geburtsh. 156, 182 (1961)

124) Thomascheck, G., G. L. Werner und L. Schmidtke
Klin. Wschr. 44, 921 (1966)

125) Warren, J. and A. B. Sabin
The Complement Fixation Reaction in Toxoplasmic Infection
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 51, 15 - 18 (1942)

126) Warren, J. and S. B. Russ
Cultivation of Toxoplasma in Embryonated Egg. An Antigen Derived from Chorionallantoic Membrane
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 67, 85 - 89 (1948)

127) Werner, H.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 180, 118 (1960)

128) Werner, H.
Biologie, Übertragungswege und Nachweis von Toxoplasma gondii
Internist 4, 421 - 425 (1963)

129) Werner, Hoffbauer, Struck und Voss
Zbl. Bakt. I Orig. 205, 517 (1968)

130) Werner, H. und Egger, J.
Zbl. Bakt. I Orig. 208, 122 (1968)

131) Werner, H., J. Egger und Ch. Meisel
Z. Tropenmed. 19, 132 (1968)

132) Werner, H.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 212, 155 - 167 (1969), H. 1

133) Westphal, A.
Das Vorkommen von Toxoplasmose in Deutschland und ihre Behandlungsmöglichkeit mit Aureomycin
Zschr. Tropenmed. und Parasitol. 1, 526 - 532 (1950)

134) Wolf, A. and D. Cowen
Granulomatous Encephalomyelitis Due to an Encephalitozoan (Encephalitozoic Encephalomyelitis): a New Protozoan Disease of Man
Bull. Neurol. Inst. New York 6, 306 (1937)

135) Wolf, A., D. Cowen and B. H. Paige
Toxoplasmic Encephalomyelitis Due to a Protozoan
Amer. J. Path. 15, 657 - 694 (1939)

136) Wolf, A., D. Cowen and B. H. Paige
Science 93, 548 (1941)

137) Wolf, A., D. Cowen, B. H. Paige
Arch. Neurol. 48, 689 (1942)

138) Zum Winkel, K.
Zur Technik der indirekten abdominellen Lymphknotenszintigraphie mit Au^{198} colloidale
Nuch. med. (Stuttgart) 3, 148 (1963)

Frau Professor Dr. med. M. Alexander

möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die großzügige Unterstützung, die sie mir bei der Anfertigung dieser Arbeit zuteil werden ließ, meinen ganz besonders herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 9. 8. 43 wurde ich als Sohn des Facharztes für Orthopädie Dr. med. Herbert Grimmer und seiner Ehefrau Therese, geb Naumann, in Leipzig geboren. Nachdem mir aus politischen Gründen die Aufnahme in die Oberschule verweigert worden war, wurde ich 1957 Schüler eines Westberliner Internats und besuchte bis zur Ablegung der Reifeprüfung das Evangelische Gymnasium zum Grauen Kloster zu Berlin. Im Oktober 1963 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach 11 Studiensemestern bestand ich im September 1969 das Staatsexamen.

Im November 1970 heiratete ich die Ärztin Birgit, geb. Wolter.

Im Januar 1971 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit Februar befinde ich mich in der Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie und bin zur Zeit als Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung des DRK - Krankenhauses Jungfernheide tätig.